UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 – N° 47

# RECHERCHES SUR LA PATHOGÉNIE DES ICTÈRES

## (ÉTUDE EXPÉRIMENTALE)

*TRAVAIL du LABORATOIRE de CHIMIE BIOLOGIQUE et MÉDICALE*
(Professeur agrégé F. TAYEAU)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le lundi 17 Mars 1947*

PAR

**René-André-Jules ROLLAND**

LICENCIÉ ÈS SCIENCES
EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
EX-PRÉPARATEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
STAGIAIRE DE RECHERCHES AU CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Né à Bizerte (Tunisie), le 28 Octobre 1920

Examinateurs de la Thèse

| | | |
|---|---|---|
| MM. | CHELLE, professeur..... | *Président* |
| | CREYX, professeur..... | *Juges* |
| | FABRE, professeur ..... | |
| | TAYEAU, agrégé..... | |

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1947

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0044

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947 – N° 47

# RECHERCHES SUR LA PATHOGÉNIE DES ICTÈRES

## (ÉTUDE EXPÉRIMENTALE)

*TRAVAIL du LABORATOIRE de CHIMIE BIOLOGIQUE et MÉDICALE*
(Professeur agrégé F. TAYEAU)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le lundi 17 Mars 1947*

PAR

**René-André-Jules ROLLAND**

LICENCIÉ ÈS SCIENCES
EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
EX-PRÉPARATEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
STAGIAIRE DE RECHERCHES AU CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Né à Bizerte (Tunisie), le 28 Octobre 1920

Examinateurs de la Thèse

| | |
|---|---|
| MM. CHELLE, professeur..... | *Président* |
| CREYX, professeur..... | *Juges* |
| FABRE, professeur ..... | |
| TAYEAU, agrégé..... | |

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1947

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYEN** : M. DUPÉRIÉ — **ASSESSEUR** : M. LABAT

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES,
GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY.

## PROFESSEURS :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | DUPÉRIÉ<br>CREYX |
| Clinique chirurgicale et gynécologique | CHARRIER |
| Clinique chirurgicale | PAPIN |
| Clinique d'accouchements | RIVIÈRE |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | DE GRAILLY |
| Anatomie | VILLEMIN |
| Anatomie générale et histologie | G. DUBREUIL |
| Hygiène | PIÉCHAUD |
| Médecine légale et déontologie | DERVILLÉE |
| Electroradiologie et clinique d'électricité médicale | N.. |
| Chimie | CHELLE |
| Botanique et matière médicale | GOLSE |
| Pharmacie | VITTE |
| Physiologie | FABRE |
| Clinique médicale des maladies des enfants. | FONTAN |

| | MM. |
|---|---|
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS |
| Médecine expérimentale | AUBERTIN |
| Clinique ophtalmologique | BEAUVIEUX |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | LOUBAT |
| Clinique des maladies infectieuses | DAMADE |
| Chimie biologique et médicale | MACHEBŒUF |
| Physique médicale et pharmaceutique | N... |
| Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET |
| Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Toxicologie et hygiène appliquée | LABAT |
| Hydrologie thérapeutique et Climatologie | N... |
| Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |

MM. PERRENS (Maladies mentales), FAUGÈRE (Obstétrique).

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DUFOUR |
| Physiologie | N... |
| Médecine générale | N..<br>N...<br>N...<br>BROUSTET<br>N...<br>SARIC<br>DUBARRY<br>J. TRAISSAC |
| Chirurgie générale | N...<br>MASSÉ<br>N..<br>MAGENDIE |

| | MM |
|---|---|
| Chirurgie générale | POUYANNE<br>LAUMONIER |
| Obstétrique | N...<br>MAHON |
| Ophtalmologie | BESSIÈRES |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS |
| Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT |
| Chimie médicale | TAYEAU |
| Physique médicale | REBOUL |
| Chimie générale pharmaceut. et toxicologie. | CASTAGNOU |
| Histoire naturelle pharmaceutique | GIRARD |
| Pharmacie | MESNARD<br>N... |
| Histoire naturelle médicale et parasitologie. | N.. |
| Histologie | BROUSSY |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine opératoire | MASSÉ |
| Accouchements | FAUGÈRE |
| Puériculture | PÉRY |
| Urologie | N.. |
| Législation pharmaceutique | POPLAWSKI |
| Ophtalmologie | N... |
| Anatomie | RIGAUD |
| Chimie minérale | CASTAGNOU |
| Botanique | GIRARD |

| | MM. |
|---|---|
| Cryptogamie | GIRARD |
| Pharmacie galénique | MESNARD |
| Bactériologie | MOUREAU |
| Physiologie | Mlle ROUGIER |
| Chimie biologique | TAYEAU |
| Parasitologie et biologie appliquées | PAUTRIZEL |
| Pathologie chirurgicale | N... |
| Electro-radiologie | CAILLON |

*Le Secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

RIJKSUNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

---

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Faible témoignage de ma grande affection et de ma profonde reconnaissance.

---

A MA FEMME

Qui ne m'a pas ménagé ses encouragements durant l'élaboration de ce travail. Avec mon infinie tendresse.

---

A MON FILS PHILIPPE

---

A MA SŒUR AFFECTIONNÉE

A MON BEAU-FRÈRE

A MA NIÈCE, A MON NEVEU

---

A MES BEAUX-PARENTS

Qui m'ont entouré de leur affectueuse sollicitude aux heures difficiles.

---

A TOUS LES MIENS

---

A LA MÉMOIRE DE MON AMI

LE MÉDECIN LIEUTENANT PIERRE BOUVILLE

---

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE
DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

---

A MES AMIS

AU CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Dont nous avons bénéficié de l'aide précieuse.

---

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE PARIS

---

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE BORDEAUX

---

A MES MAITRES DE STAGE ET D'EXTERNAT
DES HOPITAUX DE BORDEAUX

---

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SIGALAS

PROFESSEUR DE ZOOLOGIE ET PARASITOLOGIE
DIRECTEUR DU LABORATOIRE MARITIME
DE L'ÉCOLE DES HAUTES ÉTUDES DE PARIS
DIRECTEUR DE LA STATION BIOLOGIQUE D'ARCACHON
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui a suivi nos recherches avec bienveillance.
Hommage respectueux.

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TAYEAU

CHARGÉ DE LA CHAIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE

CHARGÉ DE RECHERCHES AU CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Il nous est particulièrement agréable de rendre hommage au Professeur, dont le vivant enseignement nous a révélé tout l'intérêt de la biochimie, et à l'ami qui nous a accueilli dans son Laboratoire et nous a constamment guidé dans nos recherches.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse qui, grâce à ses conseils judicieux et sa grande compétence, a pu être menée à bien.

Rien ne saurait nous faire plus plaisir que de le remercier ici pour la bienveillance dont il nous a entouré et pour l'amitié qu'il nous a si souvent manifestée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FABRE

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE
DIRECTEUR DE L'INSTITUT D'ÉDUCATION PHYSIQUE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
MÉDAILLE MILITAIRE
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage reconnaissant.

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage respectueux.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHELLE

PROFESSEUR DE CHIMIE

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Hommage respectueux pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

# RECHERCHES
## SUR LA
# PATHOGÉNIE DES ICTÈRES

## INTRODUCTION

Dans l'immense domaine de la pathologie, il existe un chapitre sur lequel de nombreux ouvrages ont été publiés et qui, malgré cela, reste encore parmi les plus obscurs : c'est celui des ictères.

Au cours de nos stages dans différents services hospitaliers, nous avons eu maintes fois l'occasion d'assister, au lit du malade, à de grandes discussions sur ce sujet. Jeune étudiant, à peu près aussi ignorant de la question que l'homme au teint jaune dont le sort paraissait se jouer, nous écoutions nos anciens donner leur avis et les admirions secrètement. Par la suite, mieux documenté, nous avons soupçonné l'obscurité qui régnait encore, malgré les travaux effectués par les cliniciens et les biochimistes. C'est alors qu'a germé dans notre esprit l'idée d'une synthèse des connaissances déjà acquises dans ce domaine.

Nous nous sommes ouvert de ce projet à notre ami le Professeur agrégé F. Tayeau qui a bien voulu nous associer aux travaux que, depuis quelques années déjà, il avait entrepris dans ce domaine. M. Tayeau nous a conseillé alors de porter toute notre attention sur la question des sels

biliaires, tant au point de vue physicochimique, qu'au point de vue biologique et pathologique.

Ses conseils éclairés ne nous ont jamais fait défaut. Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre profonde gratitude.

Nous garderons un inoubliable souvenir de notre séjour dans son Laboratoire, où nous avons pu mener à bonne fin ce modeste travail, parmi des chercheurs enthousiastes et sympathiques.

Grâce à MM. les Professeurs de clinique et Médecins des Hôpitaux, il nous a été possible d'étudier un certain nombre de malades; bien souvent, nous avons eu recours aux internes de service qui, avec une grande complaisance, nous ont toujours fourni les renseignements dont nous avions besoin. Que tous veuillent bien trouver ici l'expression de nos plus vifs remerciements.

Nous adressons un cordial souvenir à notre excellent camarade de Laboratoire, E. Neuzil, dont l'amabilité journalière nous a été extrêmement agréable.

*
**

Dans la *première partie* de ce travail, après avoir fait l'historique des essais de classification réalisés jusqu'ici, nous étudierons les diverses variétés d'ictères au point de vue clinique, en insistant plus particulièrement sur les ictères par rétention, dont la cholémie saline constitue l'un des signes importants.

Après une étude des récentes acquisitions sur les pigments et les sels biliaires, nous rappellerons brièvement nos connaissances actuelles sur les protéides sériques qui, comme nous le verrons, constituent le véhicule des pigments et des sels biliaires dans la circulation. Les notions que nous exposerons dans ce chapitre nous permettront de comprendre plus facilement non seulement le métabolisme des pigments et des sels biliaires, mais encore les conceptions qui se dégagent de nos recherches expérimentales.

Au cours de nos travaux, nous avons eu recours à des techniques physiques, en particulier à des mesures de tension superficielle. Nous avons utilisé, dans un certain nombre de nos expériences, le « phénomène de DU NOÜY », sur lequel nous apportons quelques résultats nouveaux. Enfin, nous avons effectué divers dosages (protéides, lipides, cholestérol, phosphatides, sels biliaires).

La description des techniques et appareils utilisés fera l'objet de la *seconde partie* de notre travail.

La *troisième partie* de notre thèse groupera nos recherches personnelles. Dans le domaine clinique, nous donnerons les observations succinctes des malades, en même temps que les résultats de l'étude de leur sérum. Nous verrons ainsi combien sont paradoxales les conclusions que certains auteurs ont cru pouvoir tirer du dosage de la seule bilirubine, ou des seuls sels biliaires. Nous constaterons la solidité de la liaison protéides-sels biliaires dans le sérum des ictériques, et nous verrons comment nous en sommes venu à étudier le pouvoir adsorbant des protéides libres et combinés vis-à-vis des sels biliaires.

Les résultats que nous avons obtenus nous ont permis d'envisager le métabolisme des sels biliaires et la constitution de certaines cénapses lipido-protéidiques sous un jour nouveau. Ces conceptions nouvelles font l'objet du dernier chapitre de notre thèse.

Nous nous estimerons satisfait si, à la lumière de nos recherches, le lecteur peut légèrement soulever le « rideau de brumes » qui semble voiler l'étude des ictères, et s'il veut bien s'aventurer avec nous sur le terrain des interprétations où nous nous sommes nous-même laissé entraîner.

# PREMIÈRE PARTIE

## CHAPITRE PREMIER

## ÉTUDE HISTORIQUE

### ANCIENNES THÉORIES SUR LA PATHOGÉNIE DES ICTÈRES. COMPLEXITÉ DU PROBLÈME.

Peu de sujets ont fait couler autant d'encre que celui que nous abordons. L'étude du syndrome ictère et de sa pathogénie est un des vieux problèmes pathologiques. Hippocrate ne considérait-il pas la bile comme une des humeurs principales de l'organisme ? Mais il faut arriver à Morgagni [219] pour voir apparaître la première notion de rétention biliaire par suppression de la fonction hépatique.

A partir de ce moment, il parut un nombre considérable de publications sur les ictères, leur cause, leurs effets, leur classification.

Il est extrêmement difficile de relier entre eux les travaux des divers auteurs qui ont fait un abus considérable de néologismes. Aussi, le lecteur voudra bien nous excuser pour la confusion qu'il rencontrera en parcourant ce chapitre et qui lui dépeindra bien l'état dans lequel se trouvait la question qui nous intéresse avant le XX$^{e}$ siècle.

Au cours de cette première période, divers problèmes ont

été abordés : la cause des ictères, l'origine des pigments biliaires et leur lieu de formation, l'existence d'ictères non pigmentaires.

## Cause des divers ictères. Premières classifications.

Au XVIII[e] siècle, deux doctrines semblent s'opposer en ce qui concerne la cause des ictères.

Tout d'abord, celle de l'*ictère par défaut de sécrétion hépatique*, défendue par BŒRHAAVE et VAN SWIETEN [283] et à laquelle se rallient MONRO et WERLHOFF; puis celle de l'*ictère hématique* énoncée par BIANCHI dans l'*Historia hepatica*, et admettant une préformation de la bile dans le sang.

Mais plus tard, en 1795, SAUNDERS [247] effectuait la ligature du cholédoque et provoquait ainsi une nouvelle variété d'ictère : l'ictère par rétention.

Bien après, GÜBLER [135], en 1857, dressait le bilan des travaux antérieurs et, à son tour, émettait une théorie dans laquelle il reconnaissait deux causes à la jaunisse :

1° Une obstruction des voies biliaires entraînant une rétention : la bile passant dans le sang imprègne les tissus et s'élimine par l'urine où l'on peut la déceler : c'est l'*ictère biliphéique*.

2° Une perméabilité des canaux biliaires qui s'accompagne de troubles sanguins importants; les globules sont détruits et leur contenu imprègne l'organisme; il en résulte l'élimination dans l'urine d'une substance rouge brun dérivant du sang : l'hémaphéine; c'est l'*ictère hémaphéique*.

## Origine des pigments biliaires et lieu de formation

Dans tous les cas observés jusqu'alors, la présence de pigments dans l'urine avait été notée. Quelle était donc l'origine de ces pigments ?

Depuis longtemps déjà deux grandes théories s'étaient opposées :

Celle de Frerichs [116] admettant l'introduction dans la circulation d'acides biliaires à la suite d'une résorption intestinale. Ces acides s'oxyderaient ultérieurement en pigments et provoqueraient un *ictère hématogène.*

Celle de Kühne [159], opposée à la première et selon laquelle les acides biliaires exerceraient une action dissolvante sur les globules rouges : l'hémoglobine ainsi libérée se transformerait par la suite en pigment biliaire.

La première de ces deux hypothèses fut peu à peu abandonnée; quant à la seconde, elle reçut par la suite certaines confirmations : à la suite d'observations cliniques et biologiques, certains auteurs (Afanassiew [4], Stadelmann [256]) arrivèrent à bien mettre en évidence la destruction des hématies, pouvant être produite par les substances hémolytiques les plus variées (Leyden [180]) et provoquant la libération de l'hémoglobine (Poncet [239]), qui ultérieurement se transformerait en urobiline (Gerhardt [117]) après être passée intermédiairement par le stade pigment biliaire selon certains (Kiener et Engel [158]) (*).

La genèse des pigments biliaires semblait donc élucidée.

Cependant Kiener, par la suite, prétendait que l'ictère devait être dû à une stase dans les lobules hépatiques, stase dont « la cause la plus ordinaire est l'épaississement de la bile devenue excessivement riche en matière colorante dont le foie opère la transformation en bilirubine ».

A la suite de ces conceptions, Vulpian [292] pouvait donc dire que « l'existence de l'ictère hématogène paraissait être encore entièrement à prouver ».

---

(*) Notons que Gerhardt [117] considère la formation d'urobiline comme la cause de l'ictère; cette conception a été très combattue par Kiener et Engel [158].

Notons que les noms les plus variés ont été donnés aux pigments trouvés dans l'urine : bilirubine, urobiline, hématoïdine, hémaphéine, etc.

## Les ictères non pigmentaires

A partir de 1897, apparaît alors une série de publications sur une nouvelle variété d'ictère, caractérisée par l'absence de pigments biliaires dans l'urine. Parmi ces publications, il convient de réserver une place toute particulière à celles de Hayem [139, 140] et de Gilbert [120, 124, 125].

La classification des ictères est alors reprise sur cette nouvelle base et l'on en décrit deux grandes variétés :

— les *ictères orthopigmentaires* (Hayem) ou *choluriques* (Gilbert) et les *ictères métapigmentaires* (Hayem) ou *acholuriques* (Gilbert) suivant que les pigments se retrouvent dans l'urine ou non : cette nouvelle classification séméiologique est donc essentiellement basée sur l'analyse comparative des urines et du sérum sanguin.

Dès 1900, les travaux sur l'ictère acholurique deviennent nombreux et variés : Gilbert et Lereboullet [126] notent son caractère familial; Minkowski [217] distingue diverses variétés et, entre autres, celle « se présentant sous l'aspect d'un ictère chronique, avec splénomégalie, urobilinurie et sidérose rénale »; Bettmann [25] met en évidence la tendance des hématies à l'hémolyse...

A la suite de toutes ces publications, Gilbert et Lereboullet [127] décrivent un type clinique indiscutable : « la cholémie simple familiale », caractérisée par l'existence d'une cholémie pigmentaire légère et par l'absence de cholurie.

Enfin, Lereboullet [177] met en évidence l'ictère simple du nouveau-né et cherche à le rapprocher des ictères acholuriques.

### *Causes des ictères acholuriques*

A côté des travaux purement symptomatologiques, il convient de faire place aux discussions sur l'étiologie de cette maladie.

Pour certains, comme Chauffard [64], « ces ictères hématogènes en apparence sont hépatogènes en réalité et l'on peut dire que l'ictère est fonction morbide de la cellule hépatique comme la biligénie en est la fonction normale ».

Ce n'est pas l'avis de Leuret [179] qui, dans sa thèse inaugurale, établit la réalité des ictères hématogènes, ni celui de Vaquez et Aubertin [284] qui, à la suite de leurs recherches anatomo-pathologiques, concluent que « l'altération sanguine — dont la cause même est encore inconnue — doit être chronologiquement considérée comme primitive, la lésion des tissus hémolytique (rate) et biligénique (foie) étant secondaire, la lésion du tissu hématopoïétique (moelle osseuse) étant réactionnelle ».

De leur côté, Widal, Abrami et Brulé [304] considèrent également comme démontrée la genèse de la bilirubine aux dépens de l'hémoglobine, indépendamment de toute intervention hépatique.

Enfin, Guillain et Troisier [136] admettent la « biligénie locale ».

### Premières recherches biologiques

A côté de ces travaux sur l'étiologie des « ictères par hémolyse », comme les appelle Debove [77], il convient de mentionner les recherches biologiques sur l'état humoral des malades.

Signalons les travaux de Chauffard [65], en 1907, mettant en évidence la fragilité remarquable des hématies vis-à-vis des solutions salines; de plus, cet auteur remarque, en collaboration avec Fiessinger [66], que le sang des malades contient des hématies granuleuses, signe de régénération sanguine. Mais, il convient de noter cependant que tous les ictères hémolytiques ne présentent pas cette fragilité globulaire : c'est le cas, par exemple, pour l'*ictère hémolytique acquis* de Widal, Abrami et Brulé [303], caractérisé surtout par un état anémique grave, et les

*ictères hémolysiniques,* décrits par Chauffard et Troisier [68]; dans cette variété, la résistance globulaire est normale, mais le sang contient des hémolysines actives.

Plus tard, Chauffard, Laroche et Grigaut [67], Oulmont et Boidin [225], Mauriac [212] et d'autres auteurs [50, 285, 204, 288, 306, 167, 9] notent l'hypocholestérolémie observée dans les ictères hémolytiques, contrairement à ce que l'on observe dans les ictères par rétention.

A la lumière de ces recherches et grâce surtout aux « données de l'observation clinique » (Chabrol [49]), on a pu établir un certain nombre de variétés d'ictères.

Leur description sommaire fait l'objet du chapitre II de notre travail.

## CHAPITRE II

## ÉTUDE CLINIQUE DES ICTÈRES

Les recherches exposées dans le premier chapitre ont permis peu à peu d'éclairer la pathogénie et d'établir un certain nombre de variétés d'ictères.

Dans ce second chapitre, nous ne voulons pas faire une étude détaillée des diverses formes d'ictère, leur description se trouvant dans tous les ouvrages classiques; nous nous contenterons simplement de les résumer brièvement.

On pourrait distinguer avec Bariety [19] :

1° Les ictères par rétention mécanique dus à un calcul du cholédoque ou à un néoplasme du pancréas;

2° Les ictères par hépatite : infectieuse ou toxique, depuis l'ictère infectieux bénin jusqu'à l'ictère grave en passant par l'ictère catarrhal;

3° Enfin, les ictères par hyperhémolyse.

Cette classification est évidemment très schématique; la rétention mécanique ne reste jamais pure; il se surajoute très souvent des troubles fonctionnels de la cellule hépatique.

Un ictère lithiasique peut se présenter sous les deux formes d'ictère mécanique ou d'ictère par hépatite. D'autre part, dans sa forme grave, il se présente avec l'allure clinique des ictères chroniques dus au cancer de la tête du pancréas, des voies biliaires principales ou de l'ampoule de Vater.

Faut-il, avec Labbé [162], distinguer alors des ictères par hypercholie et des ictères par cholérétention, ces deux

variétés correspondant aux ictères biliphéiques de Gübler, orthopigmentaires de Hayem ou choluriques de Gilbert, et décrire, en outre, des ictères par dyscholie pigmentaire qui sont comparables aux ictères hémaphéiques de Gübler, métapigmentaires de Hayem ou acholuriques de Gilbert ?

Faut-il, comme Pavel [227], individualiser des ictères par obstacle mécanique (calcul du cholédoque, cancer de la tête du pancréas), et ceux par obstacle fonctionnel dont la cause peut être un kyste idiopathique du cholédoque ou une intoxication alimentaire, etc., provoquant un spasme du sphincter d'Oddi ? Et pouvons-nous, comme lui, envisager à part les ictères par hépatite (par atteinte lésionnelle du lobule hépatique dont l'aboutissant est l'atrophie jaune aiguë du foie), et les ictères à pathogénie mixte ou variable (par hépatite, duodénite, pancréatite, cholédocite) dont le type est l'ictère catarrhal ?

Devons-nous, avec Chabrol [49], diviser l'étude des ictères en deux importants chapitres : les ictères par rétention d'une part, par hyperhémolyse d'autre part, les premiers groupant des rétentions d'origine cholédocienne, des ictères par angiocholite, par hépatite et enfin par pléiochromie ?

Nous pensons qu'il vaut mieux se fier simplement aux données de l'observation clinique.

Nous décrirons donc succinctement chaque variété d'ictère et envisagerons, pour chacune, les conceptions modernes les plus en vogue de leur pathogénie. C'est ainsi que nous étudierons successivement :

— les ictères chroniques par rétention;

— les ictères toxi-infectieux et, parmi eux, l'ictère spirochétosique, l'ictère des cirrhotiques et les cirrhoses ictérigènes;

— enfin, les ictères hémolytiques, congénital et acquis, desquels nous rapprocherons la cholémie familiale et l'ictère des nouveau-nés.

## I. — ICTÈRES CHRONIQUES PAR RÉTENTION

On désigne sous ce terme un syndrome, fréquent en clinique, en rapport avec un obstacle mécanique s'opposant à l'excrétion biliaire. Il est caractérisé par une teinte jaune des téguments et des conjonctives, due à l'imprégnation des tissus par les pigments biliaires, la teinte acajou des urines dans lesquelles on peut déceler pigments et sels biliaires, et la décoloration des matières fécales, signe pathognomonique de la rétention. Citons enfin le prurit et la bradycardie attribués à l'intoxication par les sels biliaires.

Le diagnostic d'ictère par rétention est donc facile à porter, mais il est bien plus difficile d'en déterminer la cause. Pourtant, il importe de la préciser, car d'elle dépend le pronostic de l'affection.

Seule l'oblitération de la voie biliaire principale peut amener la rétention, qu'elle relève de l'obstruction du canal cholédoque par un calcul biliaire ou bien de la compression des voies biliaires par un cancer. Ainsi, le diagnostic d'un ictère chronique par rétention revient à se demander s'il est calculeux ou cancéreux.

### A. — Ictère lithiasique

C'est surtout chez les femmes relativement jeunes, de trente à cinquante ans, présentant un passé lithiasique, que survient l'ictère dont on a décrit les caractères suivants :

C'est un ictère léger, peu intense, « jaune soufre »; il procède par poussées, et cette variabilité est sous la dépendance d'une inflammation cholédocienne. Enfin, il est douloureux et fébrile, les douleurs prenant souvent le type des coliques hépatocholédociennes, et la fièvre le type intermittent.

L'examen du malade peut fournir d'utiles renseignements au clinicien. Le foie est toujours plus ou moins augmenté de

volume, et Brulé pense que son hypertrophie est proportionnelle à l'intensité de l'ictère. Par contre, en général, la vésicule biliaire est petite, rétractée, suivant la loi de Courvoisier et Terrier qui, notons-le en passant, comporte d'assez nombreuses exceptions.

Le calcul biliaire manifeste sa présence par une douleur provoquée dans la zone pancréatico-cholédocienne.

L'état général est toujours atteint. L'amaigrissement est progressif, avec des poussées, mais n'aboutit pas à une cachexie intense, comme dans les ictères cancéreux.

La radio peut apporter au diagnostic d'ictère lithiasique un élément de grosse valeur en mettant en évidence des calculs de la vésicule biliaire.

Les recherches de laboratoire tendent à mettre en évidence l'absence du passage de bile dans l'intestin en même temps que la persistance de l'excrétion intestinale du suc pancréatique.

C'est par l'examen des selles et surtout à l'heure actuelle par le tubage duodénal que l'on explore les fonctions biliaire et pancréatique. Nous verrons ultérieurement, au chapitre de l'exploration fonctionnelle, les résultats que l'on peut en tirer.

La durée de l'ictère est très variable. Si les voies biliaires se débloquent par expulsion du calcul (mais c'est une éventualité très rare), l'ictère cesse rapidement et l'hypertrophie du foie disparaît en même temps. Le plus souvent, le cholélithe reste enclavé : l'ictère persiste et fonce. La levée de l'obstacle au cours normal de la bile doit se faire par les moyens d'une intervention chirurgicale précoce si l'on veut éviter les complications infectieuses portant sur les voies biliaires (angiocholite, cholécystite), le foie, le pancréas.

On conçoit donc l'importance d'un diagnostic exact et posé de bonne heure.

Parfois, enfin, l'ictère peut disparaître par expulsion du calcul, puis se reproduire par formation d'un nouveau calcul dans le cholédoque.

### B. — Ictère néoplasique

Les ictères néoplasiques sont particulièrement fréquents chez l'homme, et après cinquante ans. Ils sont progressifs et intenses. Enfin la cachexie y est rapide et extrême.

En dehors du *cancer marronné de la face inférieure du foie,* cause assez rare d'ictère par rétention, et se caractérisant par l'apparition tardive de l'ictère, précédé de troubles digestifs et dans lequel le foie est augmenté de volume, dur, bosselé, les cancers habituellement responsables des ictères chroniques sont les suivants :

*Le cancer de l'ampoule de Vater,* qui se signale à l'attention par l'apparition de l'ictère, assez souvent variable. Le foie est habituellement gros. Des signes intestinaux, dont l'apparition a une réelle valeur diagnostique, se surajoutent quelquefois au syndrome biliaire; ce sont la diarrhée et surtout l'hémorragie intestinale.

*Le cancer des voies biliaires,* qui entraîne, lui aussi, l'oblitération rapide du cholédoque. L'ictère est précoce; les douleurs ne s'observent que plus tard. La vésicule n'est jamais grosse dans le cancer de l'hépatique; par contre, le cancer cholédocien peut être suspecté lorsqu'elle est dilatée.

*Le cancer de la tête du pancréas,* le plus fréquent des cancers ictérigènes, s'observant principalement chez des hommes âgés; il n'est pas précédé d'antécédents récents de lithiase biliaire.

Il est caractérisé par une triade symptomatique dont l'un quelconque des éléments peut apparaître le premier.

1° L'ictère, le cancer étant extra-biliaire, n'est pas forcément le premier symptôme.

Dès son apparition, il ne cesse de progresser et devient rapidement vert olivâtre, presque noir.

2° Les douleurs, qui sont situées profondément, à l'épigastre et sous le foie. Elles sont souvent sourdes, mais peuvent revêtir un caractère d'acuité extrême lorsque le

néoplasme entre en contact intime avec le plexus solaire.

3° Les manifestations de dyspepsie cancéreuse sont constantes. Elles sont représentées par des troubles digestifs tels que : anorexie élective pour la viande, puis dégoût absolu pour les aliments.

A l'examen du malade, le foie n'est pas gros; la vésicule est dilatée comme l'indiquent Courvoisier et Terrier, Bard et Pic.

L'amaigrissement est considérable, aboutissant à un état de cachexie intense. On a cherché, pour avoir une preuve tangible de la lésion du pancréas, à mettre en évidence des signes d'insuffisance pancréatique : non digestion des graisses et des protéides absorbés, signant une insuffisance de la sécrétion externe, glycosurie prouvant l'insuffisance de la sécrétion interne du pancréas.

Mais en clinique, il faut compter avec les exceptions toujours possibles. En somme, en présence d'un ictère chronique par rétention, on peut approcher de très près le diagnostic, sans cependant avoir une certitude absolue. Celle-ci ne sera acquise qu'après avoir attendu l'évolution de la maladie, ou après avoir fait pratiquer une laparotomie exploratrice.

***

La pathogénie de ces ictères chroniques par rétention ne fait plus l'objet de discussions. La théorie classique peut être ainsi résumée : lorsqu'un obstacle siège au niveau des voies biliaires, la bile ne s'écoule plus dans l'intestin. La sécrétion biliaire persistant, la bile produite s'accumule derrière l'obstacle. A l'intérieur des voies biliaires dilatées, la pression de la bile augmente et arrive à dépasser la pression du sang dans les vaisseaux du foie. La bile transsude alors à travers la paroi du tube hépatique et se déverse dans les vaisseaux sanguins [300], et peut-être dans les lymphatiques [90]. Par ce mécanisme, la cholémie est constituée, et les pigments et les sels biliaires, détournés de leur

cours normal, se retrouveront dans le sérum sanguin et les urines.

On peut rapprocher de ces ictères par rétention mécanique, des ictères dont le mécanisme de production paraît tenir d'un obstacle fonctionnel. C'est ainsi que l'*ictère émotif* peut être expliqué par une obstruction du cholédoque, soit que l'on invoque la contraction de l'ensemble de l'appareil excréteur de la bile, soit que l'on invoque le spasme des voies biliaires et en particulier du sphincter d'Oddi. Mais l'existence même de cet ictère a été mise en doute et, dans bien des cas, on pense qu'il y a eu simple coïncidence avec l'émotion.

Pavel fait entrer dans ce groupe des ictères par obstacle fonctionnel de nombreuses variétés d'ictères parmi lesquels nous citerons :

l'ictère prolongé; certains ictères catarrhaux, au début; les ictères survenant au cours des angiocholites; les ictères émotifs; les ictères survenant au cours du calcul enclavé du cystique; l'ictère de la colique hépatique; le kyste idiopathique du cholédoque.

Les symptômes qu'il invoque pour rapprocher tous ces ictères sont basés surtout sur le cathétérisme duodénal.

On observe en effet un état d'irritabilité spastique du duodénum. Le suc duodénal est incolore ou faiblement coloré par la bile, et contient en suspension des flocons de mucus. Enfin, Pavel observe la reprise ou la suspension de l'écoulement biliaire suivant qu'il y a drainage médical ou non.

L'étude de la dynamique duodénale par des radiographies en série montre l'existence de spasmes, suivis de période d'hypotonie.

Le lieu d'origine du réflexe entretenant le spasme peut être le duodénum, le cholédoque, la tête du pancréas ou la vésicule.

Mais Pavel se demande si l'hépatite ne jouerait pas un

rôle dans l'apparition de l'ictère. En somme, le fossé n'est pas profond entre ce groupe et celui que nous allons étudier maintenant.

## II. — ICTÈRES TOXI-INFECTIEUX

Nous décrirons, sous ce titre, toute une série d'ictères, offrant des degrés de gravité variés, consécutifs à une maladie infectieuse ou à une intoxication — et l'on parle alors d'ictères secondaires —, ou apparaissant en pleine santé — et considérés comme primitifs. L'importance de ces derniers décroît de jour en jour avec les progrès de la médecine.

Nous envisagerons tout d'abord les ictères infectieux bénins, parmi lesquels se place l'ictère catarrhal, puis les ictères graves, en signalant que les ictères toxiques se présentent avec une allure clinique comparable. Evidemment, entre ces formes classiques, existent toutes les formes de transition; un ictère catarrhal, jugé à priori comme bénin, peut brusquement s'aggraver. A mesure que nous apprenons à connaître les infections et intoxications ictérigènes, le groupe confus des ictères toxi-infectieux, que certains auteurs dénomment ictères par hépatite, tend à se démembrer. Nous réserverons une place à part à des formes spéciales, à l'heure actuelle bien isolées : la spirochétose ictéro-hémorragique, les cirrhoses ictérigènes...

### A. — Les ictères infectieux bénins

Ces ictères peuvent apparaître comme un épiphénomène au cours d'une maladie infectieuse préexistante et nettement caractérisée (pneumonie, grippe, fièvre typhoïde, infection puerpérale...), ou après elle. Le plus souvent, l'ictère constitue le symptôme dominant d'une infection originelle, latente et indéterminée jusque-là. Aussi, prendrons-nous comme type de description ces ictères primitifs.

On les divise d'ailleurs en deux variétés, suivant qu'ils sont apyrétiques ou fébriles.

**L'ictère infectieux bénin apyrétique ou ictère catarrhal** constitue la forme ordinaire la plus simple et la plus bénigne. C'est pourquoi nous la décrirons en premier lieu.

Il succède parfois à des excès de nourriture ou de boisson ; le plus souvent, il survient sans cause apparente.

*Le début* est, d'ordinaire, insidieux, marqué par des signes digestifs à type d'embarras gastrique, légèrement fébrile, avec courbature générale, frilosité.

Puis, au bout de quatre à six jours, apparaît *l'ictère* débutant aux conjonctives puis se généralisant. C'est un ictère par rétention typique, jaune d'or, s'accompagnant de prurit et de bradycardie. Les urines, rares et foncées, contiennent de la bilirubine et des sels biliaires. Les fèces sont décolorées.

A l'examen — outre l'ictère — on voit que la langue est sale, l'haleine fétide. Le foie et la rate sont à peine tuméfiés.

Les symptômes généraux sont nuls : la fièvre est tombée au moment de l'apparition de l'ictère.

L'ictère catarrhal apparaît donc en clinique comme une maladie très bénigne. Et pourtant il s'accompagne de troubles importants du métabolisme (rétention de l'eau, des chlorures et de l'urée) et on trouve, au grand complet, les indices d'insuffisance hépatique (troubles de la glyco-régulation et de la protéolyse). La cellule hépatique est donc fortement touchée au cours de l'ictère catarrhal, mais heureusement d'une façon curable.

Après un temps variable de huit à quinze jours, on voit l'ictère décroître, les selles se recolorer, les urines devenir plus abondantes et plus claires et contenir non plus de la bilirubine, mais de l'urobiline qui y persistera plus ou moins longtemps.

La convalescence, chez les malades amaigris et asthéniés, est longue comme après une grave infection.

**L'ictère infectieux bénin fébrile** présente de grandes analogies d'évolution avec la forme précédente, mais en diffère par son allure plus nettement infectieuse, son état général plus sérieux.

*Le début* est brusque, se manifestant par des frissons, de la fièvre (40°), de l'insomnie, de la céphalée, des vomissements, de la diarrhée; la langue est saburrale; il y a de l'herpès labial. Le foie et la rate sont hypertrophiés.

En somme, à la période préictérique, tous les symptômes des grandes infections générales se surajoutent aux signes classiques d'embarras gastrique.

*L'ictère* s'installe du cinquième au septième jour. Le tableau clinique rappelle alors beaucoup celui de l'ictère catarrhal.

Cependant, la décoloration des matières manque souvent. Le foie et la rate sont tuméfiés. La fièvre persiste et s'accompagne de délire. Les urines sont rares et albumineuses.

Après deux à trois semaines, une crise polyurique, chlorurique et azoturique (Chauffard) se produit, et on assiste à l'atténuation progressive de tous les symptômes. Mais la guérison complète est lente; la convalescence est plus longue encore que celle de la forme catarrhale.

*
**

L'apport des germes infectieux au foie, qu'il s'agisse de bacilles du groupe coli-typhique, de spirochètes ou de germes inconnus, peut s'expliquer de diverses façons et les théories pathogéniques qui tentent d'expliquer la production de l'ictère sont nombreuses.

La première théorie en date (Gilbert et Girode [123]) attribuait l'ictère à l'infection par voie ascendante. L'angiocholite produirait un catarrhe des voies biliaires et la formation d'un bouchon muqueux obstruant le cholédoque. Mais celui-ci, signalé par Virchow, Vulpian, Eppinger, n'a jamais été vu par Brulé et Abrami lors de l'exploration des voies biliaires.

Devant les faiblesses de la théorie précédente, Gilbert et Lippmann ont pensé que l'ictère infectieux était le résultat de l'exaltation de la virulence des germes, hôtes normaux des voies d'excrétion de la bile. Mais Lemierre n'a jamais constaté le microbisme des voies biliaires supérieures et la théorie de l'infection autogène n'a plus guère de partisans.

Pour Widal, Abrami et Lemierre, l'infection est descendante : les microbes seraient apportés au foie par voie sanguine. La théorie de l'hépatite admet, soit une dislocation des travées hépatiques (Hanot), soit une rupture des canalicules biliaires intercellulaires (Fiessinger [98]).

On tend à revenir, à l'heure actuelle, à la conception de la cholédocite préconisée au début du siècle par Gosset [130] et ses élèves [63]. C'est ainsi que Chabrol [50] pense qu' « on a trop négligé, au profit de l'hépatite, le rôle de la cholédocite dans le déterminisme de certains ictères infectieux qui guérissent rapidement par le drainage vésiculaire ». En somme, tout en reconnaissant l'existence de l'hépatite, peut-être doit-on admettre une angiocholédocite descendante, la « cholangie » des auteurs allemands [281].

Lœper et Soulié [184] ont montré que l'ictère catarrhal peut s'accompagner d'une pancréatite légère avec tuméfaction de la tête du pancréas et compression du cholédoque.

Pavel [227], enfin, considère l'ictère catarrhal comme un « ictère épidémique » à pathogénie mixte ou variable. Il a reconnu que le duodénum était lésé le premier et a noté le parallélisme d'évolution de la duodénite et de la cholédocite avec l'ictère, tout en reconnaissant un rôle à l'hépatite et à la pancréatite.

### B. — Les ictères graves

On a voulu considérer l'ictère grave, soit comme un syndrome fonctionnel lié à la suppression des fonctions hépatiques, soit comme une entité morbide ayant un sub-

stratum anatomique, « l'atrophie jaune aiguë du foie » de Frerichs.

En réalité, nous n'avons affaire ni à une entité morbide, ni à un syndrome clinique, mais à un groupement assez disparate, fondé simplement sur l'existence de l'ictère et sur la gravité pronostique d'une foule de maladies très diverses.

L'ictère grave peut apparaître comme un syndrome terminal au cours des lésions du foie, cirrhoses, cancer, syphilis, tuberculose. On le voit au cours des infections à localisation hépatique habituelle (les divers ictères infectieux, spirochétose, paludisme) ou accidentelle (pneumonie, fièvre typhoïde, septicémies à perfringens). Diverses intoxications (chloroforme, phosphore) peuvent réaliser l'ictère grave secondaire par sidération complète du foie. Enfin, l'ictère grave a été quelquefois observé au cours de la grossesse.

L'ictère grave peut être primitif et apparaître chez des sujets jusque là bien portants. Il est probable que des infections diverses réalisent des lésions du foie aboutissant à l'ictère grave.

Le début de l'ictère grave est essentiellement variable dans les formes secondaires. Dans les formes d'allure primitive, il est marqué par des signes d'infection générale.

A la période d'état, le syndrome morbide est caractérisé par :

— l'ictère plus ou moins foncé, mais dont l'intensité n'est pas en rapport avec la gravité de la maladie;

— des hémorragies : épistaxis, hémorragies gingivales, purpura, hématémèses, métrorragies;

— des troubles nerveux : céphalalgie intense, délire, convulsions ou, au contraire, somnolence aboutissant au coma.

A l'examen, on note des éruptions cutanées : pétéchies, ecchymoses.

Le foie est quelquefois atrophié, souvent de volume normal.

L'état général est gravement atteint, la langue est sèche, le pouls est petit, rapide. La température peut monter à 40°, 41° ou rester normale.

Les urines sont rares et foncées; on y trouve toujours de l'albumine et des cylindres.

Le sang est poisseux, coagule mal. Le taux de l'urémie est élevé.

Rarement l'ictère grave se termine par la guérison, après une débâcle urinaire. Le plus souvent, la mort survient en quelques jours, au milieu d'un état ataxo-adynamique aggravé par des hémorragies.

Par conséquent, on voit que le diagnostic d'ictère grave est impossible au début, l'ictère le plus bénin en apparence pouvant être le commencement d'un ictère grave mortel.

*
**

Comment peut-on expliquer la genèse des accidents de l'ictère grave ?

On a voulu faire jouer un rôle dans l'apparition de l'ictère grave aux lésions rénales. Celles-ci favoriseraient la rétention des produits toxiques et retentiraient sur le foie en y produisant des lésions secondaires. Debove a d'ailleurs parlé d'urémie hépatique.

Mais les lésions rénales sont loin d'être constantes, tandis que le foie présente des lésions capitales de types différents. Le plus souvent, la structure histologique du foie est bouleversée : les travées hépatiques sont disloquées, avec dégénérescence cellulaire. Ces lésions du parenchyme hépatique peuvent s'accompagner d'une atrophie du foie; mais cette «atrophie jaune aiguë », que Rokitansky considérait comme caractéristique, peut faire défaut et le foie peut avoir conservé son volume normal. Garnier a décrit un type d'atrophie jaune aiguë caractérisé par une nécrose graisseuse massive des cellules hépatiques.

Fondamentalement, l'ictère grave est un syndrome de grande insuffisance hépatique. C'est à ces ictères que Pavel

réserve le nom d'ictères par hépatite. L'atteinte lésionnelle du lobule hépatique favorise l'écoulement de la bile vers les lymphatiques et les capillaires sanguins. La non arrivée dans l'arbre biliaire des pigments est due à la suspension du processus de filtration-réabsorption, processus suivant lequel, à l'état normal, les pigments biliaires formés au niveau des cellules réticulo-endothéliales seraient filtrés au niveau des capillaires sanguins hépatiques directement dans les canalicules biliaires, sans traverser la cellule hépatique. « L'apparition consécutive de l'ictère est due à la persistance fonctionnelle des cellules de Küpffer et au déversement direct des pigments dans la circulation, sans avoir besoin pour cela de l'intervention de la cellule hépatique. » Pour montrer le bien-fondé de sa théorie, Pavel s'appuie sur deux faits expérimentaux, la maladie de Rokitansky avec destruction des cellules hépatiques où l'ictère est intense, et la cirrhose atrophique où il y a suppression de l'appareil küpffférien. Nous verrons au chapitre suivant quelle valeur il faut attribuer à cette théorie.

⁂

Il faut envisager encore une maladie, autrefois incorporée dans le groupe des ictères graves et bien individualisée aujourd'hui depuis la découverte, en 1914, de son agent spécifique : la spirochétose ictéro-hémorragique.

### C. — La spirochétose ictéro-hémorragique

C'est une infection générale due au spirochète d'Inada et Ido, frappant surtout le foie et le rein en déterminant une hépato-néphrite, et se manifestant cliniquement comme un ictère infectieux primitif. Elle s'observe en général chez les travailleurs qui se trouvent en contact avec les rats, qui sont de véritables réservoirs de virus, ou avec des boues souillées par eux. On a rapporté également des cas de spirochétose ictérigène provoqués par des bains de rivière.

Après une période d'incubation, absolument silencieuse, de cinq à huit jours, le malade ressent brusquement des frissons, de la céphalée, et la température monte à 40°.

La période d'état se caractérise par un syndrome infectieux : fièvre en plateau, prostration, état saburral des voies digestives, et un syndrome nerveux : myalgies atroces, syndrome méningé fait de céphalée, de rachialgie, de vomissements.

A l'examen, on note l'herpès naso-labial, la coloration marquée de la face. Le foie et la rate sont normaux.

Cette période préictérique dure de trois à cinq jours, puis apparaît l'ictère.

*L'ictère spirochétosique* débute par les conjonctives puis se généralise. Son intensité est légère, sa couleur très spéciale : rouge-orangé, « grenade mûre ».

Les urines sont rares et foncées : elles contiennent des sels et des pigments biliaires.

Les matières fécales peuvent être décolorées, mais sont le plus souvent colorées : l'ictère spirochétosique n'est pas un ictère par rétention.

*Des hémorragies* se produisent dans la moitié des cas; ce sont surtout des épistaxis, des gingivorragies, des hématuries.

*Les complications rénales* sont souvent graves. On trouve de l'oligurie, de l'albuminurie, de la cylindrurie et de l'azoturie.

L'atteinte rénale est encore accusée par l'azotémie qui est la règle, même dans les formes bénignes.

Presque en même temps qu'apparaît l'ictère, la température s'abaisse pour revenir rapidement à la normale. Cette défervescence s'accompagne fréquemment d'une crise urinaire avec azoturie, d'une amélioration de l'état général, d'une diminution de la céphalée et des douleurs. Cependant, le patient n'éprouve pas le bien-être, l'euphorie complète caractéristiques des véritables crises. Il reste abattu, fatigué.

L'ictère persiste et ne commence à régresser, mais très lentement, qu'à partir du huitième ou dixième jour de la maladie.

La phase d'apyrexie dure de quatre à dix jours. Puis survient une recrudescence fébrile qui avait fait donner à la maladie le nom « d'ictère à rechute » (Mathieu, 1886). La température remonte à 39° ou 40°, en même temps que réapparaissent tous les signes d'infection, les douleurs, la prostration; de nouvelles hémorragies se produisent. Mais, fait très important, l'ictère n'est nullement influencé par cette rechute : il reste stationnaire ou continue à décroître. Cette recrudescence thermique dure en moyenne six à dix jours.

Vers la fin de la troisième semaine, la fièvre cesse définitivement. La polyurie s'installe et tous les symptômes morbides, ictère compris, disparaissent.

La durée totale de la maladie, dans les formes moyennes, est de trois semaines. La convalescence est toujours longue : le sujet reste pendant longtemps anémié et asthénique.

Signalons qu'à côté de l'ictère à rechute que nous venons de décrire, on peut rencontrer des formes bénignes, à type d'ictère catarrhal, des formes graves, à type d'ictère grave, des formes prolongées, rénales ou hépato-spléniques, enfin des formes méningées ou mentales.

La spirochétose peut évoluer sans ictère. Elle peut être associée à la fièvre typhoïde, à la syphilis, à la leucémie.

On conçoit combien le diagnostic peut être délicat. Tout ictère infectieux doit faire songer à la spirochétose ictéro-hémorragique.

La certitude ne sera donnée que par les recherches bactériologiques : mise en évidence des spirochètes dans l'urine des malades, inoculation de l'urine ou du sang à un cobaye, séro-diagnostic de Martin et Pettit, réaction des immunisines.

*
**

Les lésions du foie, dans l'ictère spirochétien, diffèrent de celles que nous avons rencontrées dans l'ictère grave. Le foie est légèrement hypertrophié. Les travées cellulaires sont complètement disloquées. Cependant, les espaces portes sont intacts; autour d'eux, l'infiltration leucocytaire est modérée. Ce qui caractérise, d'après Garnier, les manifestations anatomo-pathologiques de la spirochétose ictérigène, c'est la superposition aux lésions dégénératives, habituelles dans les infections, et cependant discrètes, de réactions hyperplasiques avec gigantisme cellulaire et karyokinèse.

Puisque la spirochétose est une hépato-néphrite, on devrait trouver également, au niveau des reins, des lésions nettes. Or les reins, souvent gros et pâles, présentent des aspects histologiques variables. Ils peuvent être absolument sains, comme l'ont signalé Widal et Abrami [302], ou présenter des altérations dans l'épithélium des tubes contournés.

Les différentes théories pathogéniques que nous avons exposées à propos des ictères infectieux bénins ou graves s'appliquent évidemment à cette maladie se présentant avec le même tableau clinique.

### D. — Ictères et cirrhose

Nous venons de voir que les ictères précédemment décrits s'accompagnaient fréquemment de lésions du foie. Or il existe un état morbide qui remanie profondément le parenchyme hépatique : les cirrhoses du foie. Cette glande, chargée d'excréter la bile, est labourée, rétractée par le tissu conjonctif. Et pourtant, les trois quarts des cirrhotiques ne présentent pas d'ictère.

Il est des cirrhoses, dites ictérigènes, dans lesquelles la jaunisse fait partie intégrante du tableau clinique. Par opposition à ces « ictères cirrhotiques chroniques », on peut

envisager des ictères apparaissant comme une complication épisodique, au cours de l'évolution des cirrhoses ascitogènes. Nous envisagerons successivement ces deux éventualités.

**Les cirrhoses ictérigènes.**

Le type en est fourni par la *cirrhose de* HANOT, décrite par cet auteur, en 1875, sous le vocable de « cirrhose hypertrophique biliaire avec ictère chronique », ayant pour point de départ les conduits biliaires, et non les veines portes comme dans la cirrhose atrophique de LAENNEC.

Depuis lors, cette cirrhose a fait l'objet de nombreuses études; on lui a décrit des formes diverses; on s'est aperçu qu'elle n'avait pas une étiologie unique, mais pouvait résulter de causes variées, telles que la lithiase, la syphilis, la tuberculose, le paludisme.

Enfin, on a séparé de la cirrhose de HANOT certains types morbides comme l'ictère chronique splénomégalique de HAYEM, les ictères hémolytiques, congénital ou acquis, de CHAUFFARD et de WIDAL.

Dans un certain nombre de cas, cette affection semble se confondre avec l'ictère hémolytique. C'est pourquoi nous envisageons son étude en cette place : elle servira de trait d'union entre les ictères dits par hépatite et les ictères hémolytiques dont nous aborderons bientôt l'étude.

Nous pourrions donc dire avec LABBÉ : « on a bien l'impression que la maladie de HANOT n'est pas une entité morbide, mais un syndrome anatomo-clinique caractérisé par la cirrhose développée autour des voies biliaires, et conditionné par des causes diverses ayant pour trait commun de produire de l'angiocholite et de la périangiocholite ».

La maladie de HANOT débute par des troubles dyspeptiques, des crises d'ictère avec fièvre et embarras gastrique, durant lesquelles le foie et la rate se tuméfient et s'indurent.

Cependant, la jaunisse tend à devenir permanente. A la période d'état, l'ictère est le symptôme dominant. Les tégu-

ments sont jaune foncé, pouvant devenir olivâtre à certaines périodes.

Le foie est hypertrophié et dur. On note aussi une grosse rate, dont la palpation est souvent douloureuse. Il n'y a ni ascite, ni circulation veineuse collatérale.

Cette affection, très spéciale, se caractérise par la conservation d'un état général longtemps satisfaisant. L'appétit est conservé; la digestion se fait assez bien. Les fèces sont, en général, liquides et boueuses; parfois, au contraire, elles sont décolorées.

Les urines sont foncées et contiennent, en abondance, pigments et sels biliaires.

Le sang présente une cholémie pigmentaire élevée; la cholémie saline et la cholestérolémie sont constantes. Enfin, on a décrit des troubles de la croissance chez l'enfant, et le « rhumatisme biliaire ».

L'évolution de la maladie est lente. Elle procède par poussées caractérisées par une recrudescence de l'ictère, avec fièvre, tuméfaction douloureuse du foie, tendance aux hémorragies.

Le pronostic reste longtemps favorable. Ce n'est qu'au bout de quelques années que l'on voit apparaître les signes de l'insuffisance hépatique. Le malade décline peu à peu. La jaunisse s'atténue généralement dans les dernières semaines, tandis que l'abdomen est distendu par un léger degré d'ascite.

A côté de cette forme typique, il existe des formes spléniques, hépatiques, atrophiques, etc. Il existe aussi des *cirrhoses biliaires hypertrophiques malignes* : l'ictère, le gros foie, la grosse rate s'accompagnent de violents accès fébriles, et le malade est emporté en quelques semaines par une insuffisance hépatique précoce. Chabrol en rapproche le tableau des hépatites ictérigènes qui se traduisent par un ictère grave et une atrophie subaiguë du foie. Il cite l'observation d'un malade ayant succombé à un ictère infectieux

fébrile et dont le foie était « aussi ratatiné et atrophié que peut l'être la glande hépatique au terme de la cirrhose de Laennec la mieux cataloguée ». En sorte que, si le malade n'avait été rapidement emporté par la toxi-infection, l'hépatite aurait certainement évolué vers le tableau de l'atrophie scléreuse.

**Les ictères des cirrhotiques.**

Si, dans les cirrhoses biliaires, l'ictère naît et meurt avec la cirrhose, il apparaît ici comme une complication épisodique. Cependant, si nous envisageons également la cholémie latente des cirrhotiques, nous pouvons admettre avec Fiessinger [98] que l'évolution des cirrhoses ascitogènes s'accompagne presque toujours d'un ictère. Celui-ci pourra se présenter avec des caractères classiques, mais différents.

*Permanent et léger :* on pourra rencontrer ce subictère au cours de toutes les cirrhoses. Les urines, rose-saumon, contiennent de l'urobiline; à certaines périodes, on pourra y déceler de la bilirubine et des sels biliaires, correspondant à des poussées dégénératives hépatiques. Chez tous les cirrhotiques, on pourra mettre en évidence dans le sang une bilirubinémie directe, oscillant entre 20 et 60 mg. Par tubage duodénal, la sonde ramène une bile abondante et colorée.

« On ne peut que s'étonner de l'abondance des pigments biliaires dans le duodénum des cirrhotiques » [53]. Mais l'acide cholalique et le cholestérol obéissent à des lois différentes et cette régression est généralement de mauvais augure [60].

*Passager et intense :* l'ictère peut se voir au début de l'évolution des cirrhoses. Il est alors bénin et fugace, à type d'ictère catarrhal. C'est un précieux symptôme révélateur qui soulève l'intéressant problème pathogénique des virus ictérigènes et cirrhogènes à longue échéance [60].

L'ictère peut également survenir au cours des poussées évolutives. Il s'agit d'un ictère jaune, bilirubinurique et cholalurique, avec décoloration des matières; il apparaît

comme un incident traduisant la décompensation passagère du parenchyme hépatique.

Dans ce groupe, on peut faire entrer le syndrome ictéro-ascitique de Fiessinger et Brodin, caractérisé par l'apparition rapide, après dix jours d'ictère, de l'ascite et des œdèmes.

Enfin l'ictère peut déclancher les accidents terminaux. Dans la majorité des cas, il est de fâcheux augure lorsqu'il frappe les cirrhotiques en état de rétention hydropigène.

***

Comment expliquer l'apparition de l'ictère chez les cirrhotiques ?

Faut-il, avec Fiessinger, faire jouer un rôle aux intoxications d'origine digestive ? Peut-on se demander, avec Chabrol, si la jaunisse des cirrhotiques ne révèle pas l'intervention d'un facteur spécifique ? Cet auteur pense qu' « elle traduit assez souvent la rencontre fortuite d'un ictère infectieux et d'une cirrhose banale, rencontre qui n'est pas sans dommage pour un sujet dont l'émonctoire hépatique est profondément adultéré et qui ne peut faire les frais d'une crise urinaire ».

La voie suivie par l'infection dans l'organisme est discutée. Les théories de la cholédocite, de l'angiocholite ou de la cholangie et de l'hépatite, ont ici aussi leurs partisans. Chauffard admet, à côté de cirrhoses biliaires d'origine angiocholitique, un autre groupe d'origine splénique. Peut-être les splénomégalies avec ictère hémolytique rentrent-elles dans ce groupe ? Cependant, si dans l'ictère chronique splénomégalique, l'ablation de la rate a donné des résultats satisfaisants, appliquée au traitement de la maladie de Hanot, elle ne fait pas régresser l'ictère et n'est pas sans danger.

Certains auteurs, ayant pu mettre en évidence, chez des cirrhotiques, une diminution de la résistance globulaire et de nombreuses hématies granuleuses, ont prétendu qu'une

destruction exagérée des globules rouges était en cause. Peut-être devrons-nous reprendre les discussions sans fin suggérées jadis par l'origine hémolytique des ictères ?

Il est donc probable que chacune des théories émises possède une part de vérité. Dans l'état actuel de la question, il est impossible de donner une pathogénie unique de la cirrhose biliaire et des ictères survenant chez les cirrhotiques. Nous n'insisterons pas davantage sur ces considérations doctrinales.

*
**

Bien que bornant notre travail à l'étude des ictères dits par rétention, nous estimerions notre tâche inachevée si nous ne disions quelques mots des ictères hémolytiques.

## III. — ICTÈRES HÉMOLYTIQUES

C'est en 1900 que Minkowski, reprenant l'étude de l'ictère chronique splénomégalique de Hayem, montra le caractère héréditaire de cette affection qu'il attribua à une hémolyse exagérée d'origine splénique. Puis Chauffard mit en évidence la fragilité globulaire, preuve de la réalité du processus hémolytique.

A côté de cette « maladie de Minkowski-Chauffard », ictère congénital, Widal, Abrami et Brulé ont établi l'existence de l'ictère hémolytique acquis qui correspondrait à l'anémie pernicieuse ictérigène. En réalité, il est assez difficile de trancher la question de savoir si un ictère hémolytique, paraissant de prime abord acquis, n'est pas congénital.

On a cherché à faire entrer dans le groupe des ictères hémolytiques certains états morbides accompagnés d'ictère, tels que la cirrhose hypertrophique biliaire, que nous venons d'étudier, l'ictère des nouveau-nés, les ictères au cours de maladies infectieuses, des anémies, des cirrhoses veineuses (Castaigne). Mais peut-être a-t-on voulu aller trop loin dans cette assimilation.

Quoi qu'il en soit, nous prendrons comme type de description l'ictère congénital; nous dirons ensuite les caractères qui distinguent l'ictère acquis. Enfin, nous consacrerons quelques lignes à la cholémie familiale et à l'ictère des nouveau-nés.

Notons, avant de commencer l'étude clinique de l'ictère hémolytique congénital, que c'est la splénomégalie hémolytique et peut-être même la splénomégalie qui est héréditaire [32]. On peut voir, dans une même famille, des sujets présentant un ictère hémolytique et d'autres une splénomégalie sans ictère ou simplement de la fragilité globulaire.

Il s'agirait donc d'une véritable *maladie hémolytique familiale* dont l'ictère n'est que la forme la plus caractéristique. A côté des formes complètes ictériques, anémiques et splénomégaliques, existeraient des formes incomplètes : formes avec ictère ou subictère isolé, sans anémie ni grosse rate (telle la cholémie familiale de Gilbert et Lereboullet), formes anictériques avec splénomégalie et diminution de la résistance globulaire, formes splénomégaliques pures, formes avec symptômes surajoutés (lithiase biliaire, accidents hémorragiques [248]).

### A. — L'ictère hémolytique congénital

Il s'agit d'un état chronique, plutôt familial que congénital.

— *L'ictère* peut être remarqué dès la naissance; souvent il n'apparaît que beaucoup plus tard. Il est généralement discret. Mais il procède par poussées au cours desquelles il s'accentue, sans prendre cependant la teinte foncée des ictères par rétention. Il s'accompagne de bilirubinémie, sans bilirubinurie; l'urobilinurie est constante, mais la cholalurie manque. Les selles demeurent colorées, contenant de la stercobiline.

Cet ictère ne s'accompagne pas de signes d'intoxication par les sels biliaires : ni prurit, ni ralentissement du pouls.

— *La rate* est grosse, facilement palpable; elle est lisse et indolore. Le foie est peu ou pas hypertrophié.

— Cette affection se signale également par des manifestations sanguines caractéristiques :

*L'anémie* est constante; c'est un des signes capitaux de la maladie. Elle est variable avec les poussées d'ictère et peut tomber au-dessous d'un million par $mm^3$.

*La microcytose* avec sphérocytose a été signalée par Chauffard. L'examen du sang permet de constater la présence d'hématies granuleuses ou *réticulocytes*. Mais le caractère fondamental est la *diminution de la résistance globulaire;* les résultats ne sont pas identiques suivant que la recherche est effectuée sur sang total ou sur hématies déplasmatisées. De nombreux auteurs ont signalé l'inconstance de la fragilité globulaire.

Le sérum sanguin contient un excès de bilirubine indirecte (*). Par contre, la teneur en cholestérol est abaissée.

— *L'évolution* de la maladie est essentiellement chronique. Elle se fait par à-coups, avec une symptomatologie variable. Les complications cliniques sont constantes.

Citons : les crises spléniques au cours desquelles la rate peut se rompre;

— les crises de coliques hépatiques s'accompagnant de décoloration des matières, et dues à des calculs pigmentaires. La bilirubine directe apparaît pendant la crise;

— les crises de déglobulisation avec fièvre [78], se traduisant par une fatigue intense, une exagération de l'ictère et une tension douloureuse dans la région splénique.

La maladie ne guérit pas, mais elle reste bénigne dans certains cas, les sujets étant « plus ictériques que malades », comme disait Chauffard. L'aggravation brusque de l'anémie peut emporter rapidement le malade.

---

(*) Pour la signification des bilirubines directe et indirecte, voir p. 75.

### B. — L'ictère hémolytique acquis

C'est un état chronique survenant à l'âge adulte, plus souvent chez les femmes.

Il peut être dû à une intoxication produisant l'hémolyse (cas de certaines bactéries anaérobies, par exemple). Mais il semble que le rôle le plus important revienne à la syphilis.

Enfin, on peut séparer de l'ictère hémolytique proprement dit le syndrome de Marchiafava et Micheli qui est une anémie ictérigène avec hémoglobinurie nocturne et hémosidérinurie permanente.

L'ictère est assez foncé, avec urobilinurie. Les matières sont hypercolorées.

Le foie et la rate sont très hypertrophiés.

L'anémie est plus intense que dans la forme congénitale et s'accompagne de pâleur, de fatigue, d'essoufflement. Les hématies sont irrégulières, polychromatophiles. La résistance globulaire est normale.

L'évolution est entrecoupée de crises d'hémolyse avec fièvre.

Elle se caractérise par une variabilité désespérante de l'ictère, due au fait que l'ictère dépend de sa cause.

« L'ictère hémolytique acquis n'est hémolytique que comme conséquence, comme traduction clinique, et non de constitution comme l'ictère hémolytique congénital. » (Fiessinger.)

A l'inverse de l'ictère congénital, la maladie peut guérir : on voit alors disparaître peu à peu les stigmates de l'ictère hémolytique.

Il y a des formes graves qui peuvent tuer avec un syndrome d'anémie pernicieuse progressive accompagné d'ictère.

La splénectomie constitue la meilleure méthode de traitement des ictères hémolytiques, mais doit être réservée aux cas sérieux avec déglobulisation progressive. Elle donne de

remarquables résultats puisqu'elle supprime définitivement l'ictère et l'anémie.

Nous verrons ultérieurement que cette thérapeutique apporte une confirmation du rôle de la rate dans la pathogénie de cette affection.

### C. — La cholémie familiale

C'est en cette place que doit être étudiée cette affection décrite par Gilbert et Lereboullet.

Il s'agit de sujets présentant une coloration légère des téguments, parfois un teint pain d'épices. Ces malades sont fatigués, digèrent mal, présentent des troubles nerveux : irritabilité, mélancolie, neurasthénie.

Les modifications sanguines sont discrètes, la résistance globulaire est normale, et on ne trouve pas de réticulocytes. La rate n'est pas augmentée de volume.

Les urines ne contiennent pas de bilirubine et l'urobilinurie manque. Ce qui caractérise cette affection, c'est l'état du sérum : il est plus foncé que normalement, et le taux de la bilirubine est augmenté. La cholémie s'accompagne d'une tendance aux hémorragies : épistaxis, gingivorragies, purpura.

Pour Labbé, elle représente moins une maladie qu'un tempérament morbide. Elle serait, aux yeux de Gilbert et Lereboullet, la conséquence d'une diathèse d'auto-infection qui expliquerait l'angiocholite chronique à l'origine de la cholémie.

### D. — L'ictère du nouveau-né

Il serait dû lui aussi à une hyperhémolyse (Leuret [179]). On l'observe chez 60 à 80 % des nouveau-nés; il se présente avec une fréquence particulière chez les débiles, les enfants nés après un accouchement laborieux.

Il débute quelques heures après la naissance, atteint son maximum au deuxième ou troisième jour, puis diminue et

disparaît en une semaine. Le méconium puis les selles sont bien colorés. Les urines ne contiennent pas, à l'ordinaire, de pigments biliaires normaux, mais l'urobilinurie est fréquente.

La cholémie est forte et la réaction de Van den Bergh est indirecte.

La résistance globulaire serait ordinairement diminuée.

Cette affection est sans gravité.

On fait intervenir, outre l'hyperhémolyse, une insuffisance temporaire du foie et une certaine perméabilité de la peau de l'enfant pour les pigments biliaires (Eppinger).

*
**

Les lésions de l'ictère hémolytique consistent essentiellement dans les altérations du sang, déjà décrites, et de la rate.

Celle-ci, hypertrophiée, est ferme, non scléreuse. Elle offre une réaction macrophagique et pigmentaire. Elle est le siège d'une congestion active avec hyperplasie des cellules des cordons de Billroth; on y trouve de l'hémosidérine, ou pigment ferrugineux. Le foie est congestionné, mais non cirrhosé. La moelle osseuse est en pleine activité rénovatrice.

Les conditions dans lesquelles se produisent ces ictères, la reproduction expérimentale du syndrome avec des substances hémolysantes telles que l'eau distillée intraveineuse, la toluylène-diamine [93], sont des preuves suffisantes pour qu'on ne discute plus à l'heure actuelle la nature hémolytique de ces ictères chroniques splénomégaliques.

Les différents auteurs ne sont pas d'accord sur l'origine de l'hémolyse. Minkowski, Bettmann, Chauffard attribuent à la rate en hyperfonctionnement le rôle de détruire le sang. La rate doit former des hémolysines qui attaqueraient les globules rouges dans la circulation. Chauffard et Troisier [68] ont d'ailleurs mis en évidence la réalité des ictères hémolysiniques. Widal, Abrami et Brulé admettent cette

théorie pour l'ictère congénital, mais pas pour l'ictère acquis. Ils pensent que ce n'est pas dans la rate que se produisent les hémolysines provoquant l'ictère. D'ailleurs les ictères hémolytiques de l'adulte relèvent de causes diverses qui, le plus souvent, nous échappent. Le mécanisme de l'ictère a été également discuté.

De nombreux auteurs, nous l'avons vu dans notre historique, sont les partisans de la théorie hépatogène. Gilbert, Chabrol, Chauffard admettent que l'ictère est dû à une hyperproduction de bilirubine par le foie qui reçoit une quantité excessive d'hémoglobine à transformer. L'ictère hémolytique serait donc, comme presque tous les ictères, un ictère hépatobiliaire.

Cependant, il existe une biligénie extra-hépatique que l'on peut mettre en évidence dans les hématomes sous-cutanés. Widal, Abrami et Brulé ont rattaché l'ictère hémolytique à une formation extra-hépatique.

Mais il ne s'agit vraisemblablement là que d'un processus accessoire.

***

A part quelques exceptions que nous avons passées en revue, nous voyons que les divers ictères se caractérisent par des troubles dans le métabolisme des pigments et des sels biliaires. Aussi, l'étude des ces métabolismes fait-elle l'objet des chapitre III et IV de notre travail.

## CHAPITRE III

# LE MÉTABOLISME DES PIGMENTS BILIAIRES

Le problème du métabolisme des pigments biliaires, quoique non encore entièrement résolu, a été poussé si loin au cours des dernières années, qu'une étude des ictères serait incomplète si nous n'en faisions, en cette place, l'exposé.

On a isolé un grand nombre de substances dérivées des pigments biliaires, et le biologiste qui veut s'attacher à l'étude de ces substances est souvent étonné devant la complexité du problème; de plus, il ne saisit pas tout de suite le rôle éventuel joué par chaque dérivé.

Dans un récent article, MM. Polonovski et Gajdos [237] ont heureusement effectué une remarquable mise au point de la question. Le lecteur pourra s'y reporter; il trouvera, à côté d'une abondante documentation, le lien qui relie entre eux la bilirubine et les nombreux corps qui s'en rapprochent.

Nous ne décrirons pas en détail les dérivés des pigments biliaires, nous nous contenterons tout simplement de les mentionner et d'exposer brièvement les notions les plus importantes sur la question. Mais auparavant, nous ne jugeons pas superflu de rappeler la structure de l'hémoglobine, car les biochimistes et les cliniciens sont aujourd'hui d'accord pour admettre, à la base de la biliru-

binogénèse, la destruction des hématies. Ensuite, nous rappellerons la constitution des pigments biliaires, leur origine, leur destinée, leur état dans le sang et, enfin, le lieu de leur formation.

## I. — HÉMOGLOBINE

C'est un chromoprotéide résultant de l'union d'une protéine, la *globine*, et d'un groupement prosthétique, *l'hème*.

**La globine** est une histonine; elle ressemble, par ses caractères physico-chimiques, à la sérum-albumine, mais elle présente un point isoélectrique très supérieur, voisin de pH 7, et une teneur en histidine élevée (10 p. 100).

La globine constitue le seul élément différentiel des hémoglobines (Roche [243]) ; sa constitution varie d'une espèce à l'autre (Birkofer et Taurins [27]), et selon l'état pathologique du sujet (Lang [165]) ou même le groupe sanguin (Balassa [10]).

**L'hème,** de constitution chimique très complexe, contient, à l'état bivalent, la totalité du fer existant dans l'hémoglobine.

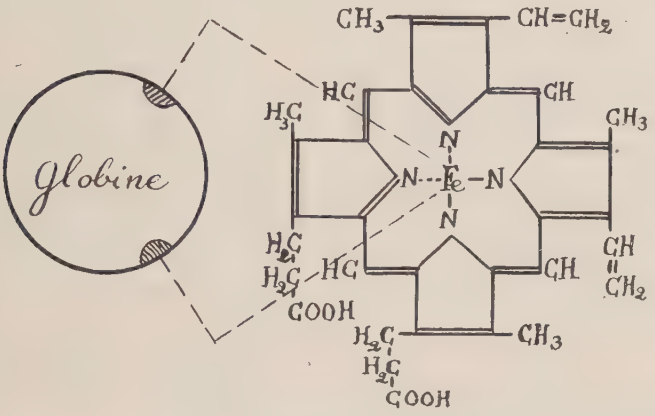
Dans l'hème, le fer est lié aux sommets azotés de deux des noyaux pyrroles, deux valences coordinatives l'unissant en outre aux deux autres sommets pyrroliques de la porphyrine. Cette constitution a été totalement confirmée lors de la synthèse de l'hème réalisée par H. Fischer et Zeile [112].

L'hème, par oxydation, donne l'hématine, à fer trivalent qui, associée à la globine, forme la méthémoglobine. Les deux pigments, hémoglobine et méthémoglobine, sont toujours en équilibre réversible.

La globine est liée, dans l'hémoglobine, à l'hème par deux valences coordinatives de l'atome de fer. Cette liaison se ferait, pour Hill et Holden [145] par l'intermédiaire de cycles iminazoliques appartenant à des molécules d'histi-

dine de la globine, pour Haurowitz [138] par l'intermédiaire d'une fonction carboxyle — COOH ou thiol — SH.

La figure suivante schématise la molécule d'hémoglobine.




: cycles iminazoliques ou bien — COOH ou — SH.

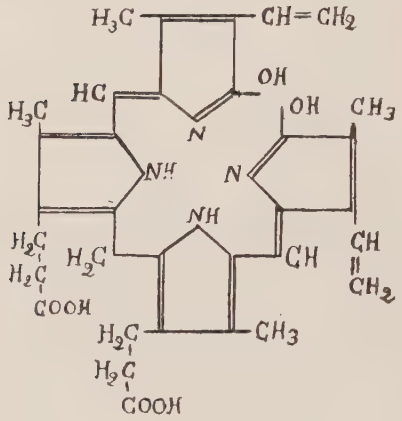
## II. — CONSTITUTION DES PIGMENTS BILIAIRES

Les pigments biliaires présentent une constitution chimique qui les rapproche de l'hème.

**La bilirubine** est leur représentant principal. C'est elle qui donne à la bile sa couleur jaune d'or et, en s'accumulant, leur teint jaune aux ictériques. Elle est généralement considérée comme un produit de déchet résultant de la destruction des hématies, et on lui nie tout rôle physiologique. Cependant, Deschiens [82] a montré l'action stimulante de la bilirubine sur des cultures d'amibes dysentériques, ce qui expliquerait le tropisme de ces parasites pour le foie. D'autre part, pour Morhard [220], le passage de la vitamine K dans le sang serait influencé par la présence de bilirubine dans l'intestin.

Nous ne retracerons pas par le détail les diverses étapes qui ont permis aux biochimistes d'établir la formule exacte

de la bilirubine (voir 238). Nous nous contenterons d'en donner la formule.



Signalons que le schéma ci-contre a été confirmé par la synthèse de Fischer et Plieninger [111].

Mentionnons encore, dès maintenant, l'une des propriétés les plus intéressantes de la bilirubine : sa combinaison avec l'acide diazobenzène sulfonique, qui présente en milieu acide une coloration rouge violacé intense. Cette réaction, signalée par divers auteurs, est utilisée pour le dosage du pigment (Ehrlich [94], Hymans van den Bergh [149]).

## Dérivés de la bilirubine

*Biliverdine.* — La biliverdine peut être facilement obtenue par oxydation ménagée (même à l'aide de l'oxygène atmosphérique) (*) de la bilirubine.

On la trouve dans la bile de divers animaux et dans l'urine des ictériques, où on peut la mettre en évidence grâce à la réaction classique de Gmélin [129].

La transformation de la biliverdine en bilirubine pourrait se faire dans l'organisme sous l'action catalytique des déshydrogénases (Lemberg et Wyndham [176]).

*Urobilinogène et dérivés.* — L'urobilinogène, que l'on ne trouve pas dans la bile à l'état normal [151], existe dans l'urine (Fischer [108]). C'est, au contraire, un dérivé de réduction de la bilirubine.

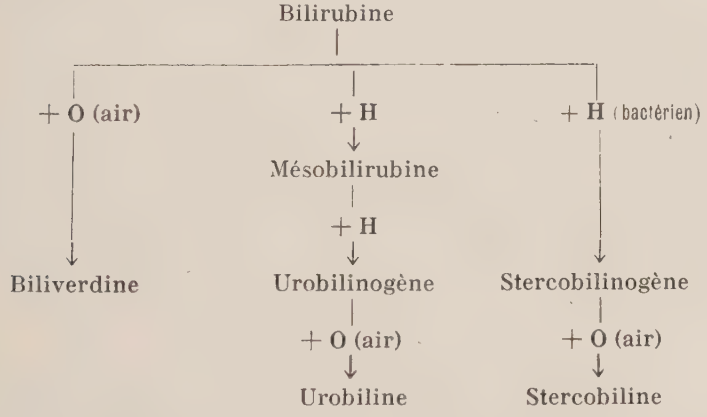
(*) Dans l'organisme, la bilirubine est protégée de l'oxydation. Un certain nombre de substances possèdent cette propriété protectrice (Barac) ; citons : l'acide ascorbique [11], les cyanures, l'hydrosulfite de sodium [12], les protéines [13, 14, 15]...

Lorsque l'on réduit la bilirubine (hydrogénation catalytique), on obtient la mésobilirubine (différant de la bilirubine par la transformation des deux groupements vinyliques — CH = $CH_2$ en éthyles — $CH_2$ — $CH_3$), puis l'urobilinogène (différant de la mésobilirubine par transformation des groupements méthines — CH = en méthylènes — $CH_2$ —). La synthèse de l'urobilinogène a été réalisée par Siedel et Meier [251].

A côté de l'urobilinogène, citons un autre dérivé de réduction de la bilirubine, le stercobilinogène, qui se forme par réduction bactérienne et que l'on trouve dans les fèces.

Ces deux dérivés, urobilinogène et stercobilinogène, ne tardent pas, sous la simple action de la lumière, à s'oxyder et à se transformer respectivement en urobiline et en stercobiline (Watson [296]) (*).

Nous pouvons donc résumer, à l'aide du schéma suivant, la chimie de la bilirubine et de ses principaux dérivés (**) :




(*) L'urobiline diffère de l'urobilinogène par transformation de l'un des groupements méthylènes — $CH_2$ — en méthine — CH =
La stercobiline contient quatre atomes d'hydrogène de plus que l'urobiline (voir Polonovski et Lespagnol [238]).

(**) Signalons encore, pour mémoire, d'autres dérivés :
— la mésobilifuscine, retrouvée dans les fèces de malades atteints d'atrophie musculaire (Siedel et Möller [252]);
— la myobiline, isolée des fèces de myopathiques et dérivée du précédent pigment (Meldolesi, Siedel et Möller [214]);
— le pentdyopent de Bingold [26].

## III. — ORIGINE DES PIGMENTS BILIAIRES

Les travaux déjà anciens dont nous avons eu l'occasion de parler dans notre étude historique, avaient montré que la bilirubine semblait provenir de l'hémoglobine.

Comment pouvait donc s'expliquer cette transformation ?

### Hypothèse de Barkan

Les premières recherches dans ce domaine semblent dues à Barkan et Schales [17]. Ces auteurs ont, en effet, remarqué que, sous l'action d'acide chlorhydrique décinormal, 5 à 6 p. 100 du fer total sanguin étaient libérés (fer labile). Barkan et ses collaborateurs ont pu isoler (à l'aide de techniques chromatographiques) la substance libérant ainsi son fer et étudier ses propriétés. Celles-ci se montrent très voisines de celles de l'hémoglobine, mais en diffèrent néanmoins par certains points : affinité pour l'oxyde de carbone, non transformation en porphyrine après départ du fer.

A la suite de ces travaux et de l'établissement de bilans (entre la teneur de ces divers composés au cours de la transformation en pigment), Barkan et Schales ont été amenés à considérer les deux formes (ferreuse et ferrique) du « pigment au fer labile » comme des intermédiaires dans la transformation de l'hémoglobine en bilirubine.

### Hypothèse de Lemberg

Fischer et Lindner [110], puis Warburg et Negelein [295] avaient montré que le complexe hémine-pyridine (hémine en solution pyridinique) (*), oxydé dans certaines conditions (**), donnait naissance à un nouveau pigment :

(*) L'hémine est le chlorhydrate d'hématine.

(**) Par action du chlorhydrate d'hydrazine en présence de l'oxygène de l'air — ou bien sous l'action de la levure, du tissu hépatique, du pyrogallol ou de l'adrénaline.

l'hémine verte, dont ils préparaient l'ester (contenant le fer à l'état ferrique et quatre atomes de chlore). Cet ester fut étudié par LEMBERG [173] qui nota que, par réduction (*), on obtenait la bilivioline, produit également obtenu par réduction de la bilirubine ou de la biliverdine

A la suite de cette première observation, LEMBERG concluait :

1° Que l'hémine verte devait être une combinaison de chlorure ferrique et de biliverdine;

2° Que, dans ce dérivé, le « cycle porphyrinique » devait être ouvert comme dans la bilirubine.

On pouvait donc résumer ainsi la suite des réactions :

| | | |
|---|---|---|
| Complexe pyridine-hémine | → | ester de l'hémine verte |
| (appelé encore pyridine-hémochromogène) | | (ou pyridine-verdohémochromogène) |

Ultérieurement, le fer se détacherait (sous forme d'ion $-Cl_4Fe$), provoquerait le départ de la pyridine et formerait un complexe avec la biliverdine.

LEMBERG transposa alors cette interprétation sur le plan physiologique en remplaçant la pyridine-hémochromogène par l'hémoglobine, qui pourrait ainsi se transformer en globino-verdohémochromogène (dérivé porphyrique ferrique relié à la globine, mais ayant déjà son cycle ouvert comme les pigments biliaires) ; cette réaction serait catalysée par l'hémoglobine elle-même ou par les cytochromes. Ensuite, on obtiendrait la biliverdine qui, ultérieurement, donnerait naissance à la bilirubine.

Dans cette théorie, on voit que la biliverdine devient le précurseur de la bilirubine et n'est plus ainsi un simple produit de transformation. Cette conception a reçu d'intéressantes confirmations physiologiques (LEMBERG et WYNDHAM [176]).

---

(*) A l'aide de l'acétate de zinc et de l'acide iodhydrique.

*
**

Existe-t-il compatibilité entre les théories de Barkan et de Lemberg ?

De nouvelles recherches, effectuées par Barkan, ont permis de relier les deux théories.

Cet auteur réussit, en effet, à montrer que la forme ferrique de son « pigment au fer labile » se comportait absolument comme l'hémine verte (*).

Aussi, les deux auteurs (Barkan et Lemberg) considèrent-ils le pigment vert comme un stade intermédiaire dans le passage de l'hémoglobine à la biliverdine.

## Rôle de la globine dans la transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire

Des expériences effectuées en 1938 par Lemberg, Legge et Lockwood [174] ont apporté de nouvelles précisions sur la formation des pigments biliaires.

Ces auteurs sont, en effet, parvenus à montrer comment on pouvait concevoir, *dans l'organisme,* la formation de globinoverdohémochromogène (dont l'existence, nous l'avons vu, avait été soupçonnée par analogie avec la pyridine-verdohémochromogène).

Ils ont noté qu'une solution d'hémoglobine additionnée d'un tampon (pH 7,6) et d'acide ascorbique, puis soumise à l'action de l'oxygène de l'air, se transformait rapidement en une substance verte, la choléglobine (complexe résultant de l'union du pigment et de la globine naturelle). Après un certain temps, la choléglobine s'insolubilise en formant un précipité vert, le choléhémochromogène (Edlbacher et Segesser [89]), par dénaturation de la globine. Enfin, ce précipité, traité par la pyridine, brunit et devient le

(*) D'autre part, Barkan réussissait à préparer, à partir de l'hémoglobine, la forme ferreuse de son « pigment au fer labile ».

pyridine-verdohémochromogène que nous avions déjà rencontré.

Nous voyons donc que, suivant la nature de la copule azotée (globine naturelle, globine dénaturée, pyridine), on obtient trois substances différentes.

Cette constatation apporte des précisions aux précédentes conceptions de Barkan et Lemberg et montre que le premier produit de transformation de l'hémoglobine est sans doute la choléglobine. Cette dernière se formerait ainsi avec l'aide de la vitamine C (acide ascorbique) et la suite des transformations serait la suivante [175] :

$$\underset{\text{(hémoglobine)}}{Hb} + \underset{\text{(air)}}{O_2} \longrightarrow \underset{\text{(oxyhémoglobine)}}{Hb\,O_2} + \underset{\text{(fourni par l'acide ascorbique)}}{H_2} \longrightarrow \underset{\text{(peroxyde d'hémoglobine)}}{Hb\,O_2\,H_2}$$

Une partie de ce peroxyde d'hémoglobine se transformerait en méthémoglobine, catalysant la transformation du reste de peroxyde d'hémoglobine en choléglobine, et la méthémoglobine non utilisée se retransformerait ultérieurement en hémoglobine sous l'influence de l'acide ascorbique :

$$Hb\,O_2\,H_2 \longrightarrow \underset{\text{(méthémoglobine)}}{Hb\,OH} \longrightarrow Hb$$

$$\downarrow$$

Choléglobine

Le problème de la transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire semblait donc parfaitement résolu, jusqu'au jour où Fischer et Libowitzky [109], puis plus tard Stier [258] montrèrent que l'hémine verte, et probablement par analogie la choléglobine, possédait encore son cycle fermé, et non ouvert comme l'avait cru Lemberg.

Ce dernier auteur avait en effet admis que l'hémine verte, en raison de sa transformation possible en bilivioline, avait un cycle ouvert comme les pigments biliaires.

A quel stade donc se produirait alors l'ouverture du cycle ?

Les observations et l'hypothèse de Libowitzky [182] semblent répondre à cette question.

Cet auteur pense que dans l'hémine verte et probablement dans la choléglobine, on n'a pas encore ouverture du cycle, mais simplement oxydation du groupement méthine — CH = en fonction cétone — CO —, mais, dans un stade ultérieur, on aurait en même temps ouverture du cycle et formation de pigment biliaire.

## IV. — DESTINÉE DES PIGMENTS BILIAIRES

La destinée des pigments biliaires est variable suivant qu'elle est envisagée à l'état normal ou à l'état phatologique.

A l'état normal, la bilirubine se trouve réduite en stercobilinogène (Watson [298]), grâce à l'hydrogène de la cystéine (qui se transforme ainsi en cystine), et sous l'influence catalytique des déhydrases du B. coli (Baumgartel [22, 23]). Ultérieurement, le stercobilinogène se transforme en stercobiline.

A l'état pathologique, la bilirubine retenue dans la circulation se fixe sur les tissus et se trouve réduite en urobilinogène, qui se transformera en urobiline (*).

## V. — ÉTAT DE LA BILIRUBINE DANS LE PLASMA SANGUIN

Il y a plus de douze ans, Duesberg [87] avait remarqué que l'injection d'hématine par voie intraveineuse ne conduisait pas à la formation de pigment biliaire mais, par contre, l'injection d'hémoglobine donnait naissance à de la bilirubine. Ces faits, confirmés six ans plus tard par

(*) Notons que seule la bilirubine dite indirecte (cas des ictères hémolytiques) se transformerait en urobilinogène; la bilirubine dite directe (cas des ictères par rétention) se transformant en un autre pigment, la copronigrine, dont la constitution chimique n'a pas encore été élucidée (Watson [297]).

Dempsy, Morisson et Anderson [80], permettaient de soupçonner le rôle joué par la copule protéinique de l'hémoglobine dans la formation des pigments biliaires. Devait-on conclure à la suite de ces observations que la bilirubine se trouve dans le plasma sous la forme d'un hétéroprotéide dont le pigment lui-même serait le groupement prosthétique ?

D'autre part, la copule protidique est-elle la même suivant les différentes formes d'ictère ?

Les très intéressantes recherches effectuées par Polonovski, Fiessinger et Gajdos [104, 105, 235, 236] nous permettent de répondre à ces questions. Ces auteurs ont, en effet, remarqué que, dans le sérum sanguin des ictériques, le pigment est associé à un protéide et ce protéide est différent suivant que l'on a affaire à un ictère par rétention ou bien à un ictère hémolytique. Dans le premier cas, c'est la sérum-albumine du plasma sanguin; dans le deuxième cas, c'est la globine.

Donc, dans les ictères hémolytiques, la bilirubine est fixée à la globine. Polonovski, Fiessinger et Gajdos [236] concluaient que « la bilirubine devait être unie à la globine de la même façon que l'hème ou l'hématine; peut-être même le pigment ne cessait-il d'être lié à la copule globinique pendant la transformation de l'hème en bilirubine ».

Cette nouvelle conception modifiait considérablement les données admises jusqu'alors. Nous avons vu, en effet, précédemment que, dans la formation du pigment biliaire à partir de l'hémoglobine, on admettait l'élimination de la copule protidique.

Les travaux de Polonovski, Fiessinger et Gajdos infirment l'ancienne hypothèse de Libowitzky [182] selon laquelle le départ du fer de l'hème, au cours de la transformation de l'hème en bilirubine, ne pourrait se produire qu'après scission de l'hémoglobine en ses deux constituants.

Nous verrons dans le chapitre réservé aux épreuves fonctionnelles hépatiques le grand intérêt de cette découverte,

en particulier en ce qui concerne l'interprétation de la réaction d'Hymans van den Bergh (bilirubines directe et indirecte) (*).

On n'est pas encore renseigné sur la nature de la liaison unissant le pigment au protéide. S'agit-il d'une liaison chimique ou d'une adsorption ?

L'avenir nous renseignera sans doute sur cette question. Quoi qu'il en soit, il semble que les liaisons sont différentes dans les deux cas, mais nous reviendrons sur ce point ultérieurement (**).

En résumé, nous voyons donc que la bilirubine du plasma sanguin se trouve à l'état de cénapse bilirubino-albuminique ou bilirubino-globinique suivant que l'on a affaire à un ictère par rétention ou bien à un ictère hémolytique.

## VI. — LIEU DE FORMATION DE LA BILIRUBINE

Le lieu de formation de la bilirubine a fait l'objet de multiples recherches et de nombreuses discussions.

Nous rappellerons simplement pour mémoire les anciennes recherches de Johnes et de Kunde [160], puis de Stern [257] et enfin de Minkowski et Naunyn [218] qui avaient montré le rôle du foie dans la production de l'ictère et d'où dérivait le vieil aphorisme : « pas d'ictère sans foie ».

Mais à l'époque, il n'était question que de l'organe épithélial. Mac-Nee [200], en 1913, attira l'attention sur le développement des cellules de Küpffer dans le foie des oiseaux. Lepehne réalisa le blocage du système réticulo-endothélial par l'encre de Chine et observa que l'intoxication par l'hydrogène arsénié ne provoquait plus d'ictère.

---

(*) Signalons pour mémoire que Pedersen et Waldenström [238] ne sont pas parvenus à distinguer, à l'aide de la méthode électrophorétique, les deux types de complexes.

(**) Notons que le rein, par un processus encore inconnu, serait susceptible de détruire la cénapse albumine-bilirubine et de provoquer ainsi l'excrétion du pigment (Barac [16]).

On en vint alors à envisager la bilirubinogénèse comme étant exclusivement extra-hépatique.

Mann, Bollmann et Magath [205] ont expérimenté chez les mammifères. Ils ont constaté qu'une injection d'hémoglobine chez le Chien hépatectomisé déclanchait une jaunisse intense, ce qui serait en faveur d'une pigmentogénèse biliaire extra-hépatique (*).

Ce fut alors un engouement qui fit généraliser à tout le système réticulo-endothélial le pouvoir formateur de la bilirubine.

Mais cette généralisation était une erreur car ce système est fonctionnellement différencié suivant les organes.

Rich [242] a constaté que l'injection intraveineuse d'eau distillée chez des animaux splénectomisés ne créait pas d'ictère hémolytique.

D'autre part, Fiessinger, Gajdos, Palmer et Lançon [101] ont montré que la formation de la bilirubine persistait après hépatectomie, mais qu'elle était fortement abaissée si on enlevait en même temps la rate. Ces diverses expériences témoignent du rôle de la rate (**). Les perfusions de la rate isolée apportent également la preuve de cette bilirubinogénèse splénique [99].

Chabrol interprète d'ailleurs différemment cette expérience de Fiessinger, en faisant intervenir sa théorie de la bilirubine de réserve [55]; cet auteur a constaté qu'une injection intraveineuse de 50 mg. de bilirubine en solution alcaline, suivant la technique d'Eilbott et Von Bergmann [290], déclanchait un flux bilieux pigmentaire se manifestant en amont et en aval du foie. D'autre part, Gilbert, Chabrol et Bénard [121] s'étaient étonnés de ne voir survenir aucune variation de la cholémie pigmentaire chez des

(*) Par contre, les expériences ultérieures de Mann, Sheard, Bollmann et Baldès [206] ont démontré la réalité du rôle du foie. Mais elles envisagent cet organe en entier et il est vraisemblable d'admettre que c'est l'appareil küpfférien qui est intervenu.

(**) L'ablation de la rate ne diminuerait pas, pour Whipple et Hooper [301], la quantité de pigments biliaires recueillis par une fistule biliaire.

Chiens fistulisés soumis à des injections d'hémoglobine. Chabrol pense que cette hémoglobine s'accumule dans l'organisme sous la forme même de la bilirubine. Ce serait précisément dans la rate qu'il faudrait rechercher cette bilirubine de réserve.

On a également envisagé la formation de bilirubine dans le sang. Jones (M. J.) et Jones (B. A.) [154] ont constaté une augmentation de la bilirubinémie après immersion d'un bras dans de l'eau à 0°. Aschoff [7 et 8] admet également la possibilité de la bilirubinogénèse sanguine. Plus récemment, Lemberg et ses collaborateurs [175 *bis*] ont pu extraire la bilirubine des érythrocytes, avec un rendement de 0,9 p. 100.

La bilirubine se formerait donc en partie dans les globules rouges, en partie là où ces derniers se détruisent, et surtout dans la rate.

Mais l'expérimentation, si elle est indispensable pour le progrès de la médecine, conduit parfois à des erreurs d'interprétation lorsqu'on veut rapporter ses conclusions à l'Homme. Il faut donc demander à la physio-pathologie humaine les précisions et corrections nécessaires.

A la suite de la splénectomie dans un ictère hémolytique, on observe la régression de tous les symptômes, et de l'ictère en particulier. On peut voir là une preuve de l'existence d'une bilirubinogénèse extra-hépatique.

Au contraire, cette intervention se montre sans effet sur l'ictère dit par hépatite. Dans ce cas, existerait une bilirubinogénèse hépatique. Cette dernière, pour Pavel [226], ne serait pas d'origine épithéliale, mais küpfférienne, comme tendrait à le prouver l'étude des ictères graves. Ceux-ci sont caractérisés en effet par la dégénérescence totale des cellules hépatiques et la conservation des cellules de Küpffer. Par contre, la cirrhose atrophique de Laennec, caractérisée par la destruction et la sclérose très étendue du réseau capillaire, et donc du système küpfférien, ne s'accompagne pas ordinairement d'ictère. Par conséquent, si le foie joue

un rôle possible dans la pigmentogénèse biliaire, le rôle primordial revient aux cellules de Küpffer.

Les travaux d'Hymans van den Bergh [149] et ceux de Polonovski ont montré que, suivant la variété d'ictère à laquelle on avait affaire, la bilirubine non seulement était fixée à des copules différentes, mais encore était fixée de manières différentes.

Dans le cas des ictères hémolytiques (bilirubine indirecte) la bilirubine serait donc d'origine splénique. Dans les ictères par rétention (bilirubine directe), elle aurait probablement une origine küpfférienne (Pavel [226]).

A la lumière des multiples expériences réalisées dans le but de préciser le siège de la bilirubinogénèse, nous pouvons conclure que la bilirubine se forme dans les hématies, et surtout dans la rate. Elle passe alors dans le plasma où elle serait captée par le système réticulo-endothélial et excrétée par le foie (qui libérerait le pigment de sa combinaison avec la globine) (*).

Nous voyons donc, comme nous l'avons signalé au début de ce chapitre, que la bilirubinogénèse est fonction de la destruction des hématies.

---

(*) D'où l'absence de globine dans le complexe bilirubine-albumine chez les malades atteints d'ictère par rétention.

# CHAPITRE IV

## LE MÉTABOLISME DES SELS BILIAIRES

L'importance des problèmes d'ordre chimique, physiologique et pathologique que soulève le métabolisme des sels biliaires a, depuis longtemps, incité les chercheurs à entreprendre leur étude. De nombreux travaux ont été effectués et, pourtant, dans ce domaine, nous sommes loin d'être aussi avancés que dans celui des pigments biliaires. Sur de nombreux points, nous n'en sommes encore qu'aux hypothèses, séduisantes, il est vrai, mais reposant sur des bases bien fragiles.

Procédant comme au chapitre antérieur, nous envisagerons tout d'abord la constitution de ces sels, qui est bien élucidée, et leurs propriétés; après quoi, nous tenterons d'exposer les idées actuelles sur leur genèse, leur destinée, leur état dans le sérum et leur lieu de formation.

### I. — CONSTITUTION CHIMIQUE DES SELS BILIAIRES

On désigne sous le nom de *sels biliaires*, les sels alcalins d'acides biliaires résultant de la conjugaison d'acides aminés avec les acides biliaires proprement dits, ou acides choliques. Ils forment avec la bilirubine et le cholestérol les principaux constituants de la bile.

**Les acides aminés** entrant dans ces combinaisons ne sont qu'au nombre de deux.

*Le glycocolle,* le plus simple des acides monoamino-monocarboxyliques, existe dans de nombreuses protéines et répond à la formule :

$$H_2N — CH_2 — COOH$$

L'organisme en opère très facilement la synthèse.

*La taurine* dérive d'un acide aminé soufré, la cystéine, constituant important des systèmes biologiques d'oxydo-réduction. On peut aisément reproduire « in vitro » cette synthèse (voir Polonovski et Lespagnol, Traité de Chimie organique biologique, p. 389), mais le processus biochimique n'est pas encore connu.

La taurine a pour formule :

$$H_2N — CH_2 — CH_2 — SO_3H$$

**Les acides choliques** entrant dans la constitution de la plupart des sels biliaires sont au nombre de trois : l'acide cholalique (ou cholique proprement dit), l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique.

On les a tout d'abord obtenus en les libérant de leurs combinaisons naturelles, puis artificiellement à partir du cholestérol, ce qui a élucidé leur constitution méthyl-cyclopentano-phénanthrénique.

Mais, comme on peut le constater par l'établissement de leur formule, ce n'est pas au cholestérol qu'il faut rattacher ces acides, mais au coprostérol ou coprostanol pour des raisons d'ordre stéréochimique. Ils font donc partie de la série du pseudo-cholestane, hydrocarbure fondamental obtenu par réduction ultime du coprostérol, le cholestérol, dans les mêmes conditions, fournissant le cholestane. Il est possible, expérimentalement, de passer par réduction d'un ester du cholestérol, le chlorure de cholestéryle, au pseudo-cholestane.

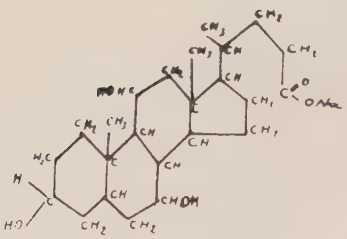
Si l'on oxyde celui-ci par l'acide chromique, on obtient l'acide cholanique (Windauss [307]). Or, ce même acide a pu être obtenu par réduction des fonctions alcool des acides

choliques. Cela nous permet de noter l'identité de structure nucléaire de tous ces composés.

Le monooxyacide, possédant une seule fonction alcool, est l'acide lithocholique.

Le dioxyacide, qui possède deux fonctions alcool, est l'acide désoxycholique.

Le trioxyacide (trois fonctions alcool) est l'acide cholique ou cholalique. Nous représentons ci-contre la formule de son sel de sodium.



Ces acides biliaires n'existent pas à l'état libre dans la bile. Ils sont liés aux acides aminés, précédemment cités, par une liaison amide entre leur carboxyle et le groupement $-NH_2$ de l'acide aminé, pour former les acides biliaires conjugués.

On trouve ainsi, dans la bile humaine, les acides glyco et tauro-choliques, glyco et tauro-désoxycholiques. Il existe environ trois fois plus de dérivés choliques que de dérivés désoxycholiques; et les dérivés du glycocolle sont également trois fois plus abondants que ceux de la taurine. Par contre, il n'existe, chez l'Homme, que très peu de dérivés lithocholiques.

Tous les acides biliaires conjugués se trouvent dans la bile à l'état de sels de sodium solubles dans l'eau et cristallisables. Ces « sels biliaires » abaissent considérablement la tension de surface des solutions aqueuses. Cette propriété a été utilisée pour déceler les sels biliaires dans l'urine par la réaction de Hay à la fleur de soufre. Nous ne nous étendrons pas ici plus longuement sur ces propriétés tensio-actives. Nous aurons ultérieurement l'occasion d'y revenir.

Les sels biliaires donnent avec les acides gras des complexes hydrosolubles (Mellanby) stables en milieu neutre ou alcalin (Verzar et de Kuthy [289]).

Ces diverses propriétés impliquent l'idée d'un rôle physio-

logique possible des sels biliaires dans la digestion des graisses. Ces corps, en abaissant la tension superficielle au niveau des interfaces de la phase aqueuse et des globules graisseux, entraîneraient la formation d'une émulsion. Celle-ci serait stabilisée grâce à la présence d'une quantité assez abondante de protéines provenant du suc pancréatique et de mucine venant de la bile. Les sels biliaires ont une autre influence importante sur la digestion des graisses : ils sont des activateurs de la lipase pancréatique.

On a voulu faire jouer un rôle dans la résorption intestinale des graisses aux complexes solubles acides biliaires-acides gras, mais ces combinaisons se forment surtout avec des acides gras inférieurs en $C_{10}$ ou $C_{12}$, et non en $C_{16}$ ou $C_{18}$. Machebœuf et Perrimond-Trouchet [191] ont montré que ces complexes ne dialysaient pas et en ont conclu qu'ils ne traversaient pas la paroi intestinale.

Quoi qu'il en soit, il semblerait que les sels biliaires interviennent dans les phénomènes digestifs, contribuant au dédoublement hydrolytique des graisses neutres. Nous n'en voulons pour preuve que l'élimination presque quantitative des graisses dans les fèces, en cas d'obstacle à la sécrétion biliaire.

Ce pouvoir dissolvant, les sels biliaires le présentent non seulement pour les acides gras, mais également vis-à-vis du cholestérol; ce pouvoir dissolvant est plus net avec le cholalate qu'avec le taurocholate (Bashour et Baumann [20]). La solubilité du cholestérol tendrait à croître comme le carré de la concentration en sels biliaires [50]. Le complexe hydrosoluble cholestérol-sels biliaires a été particulièrement bien étudié par Wunderly [308], Verzar et de Kuthy [289].

Jusqu'à ces dernières années, on a donc admis que la principale propriété physiologique des sels biliaires consistait en leur pouvoir de former avec les graisses des émulsions qui, selon certains, pourraient traverser la muqueuse intestinale.

Cette conception est cependant loin d'être admise par

tous. Les récents travaux de Verzar, de Lambrechts, puis les recherches à base de graisses synthétiques contenant des isotopes ont éclairé d'un jour nouveau le problème de la digestion des graisses (voir 234, p. 375).

Signalons encore que les sels biliaires inhibent l'estérification du cholestérol libre, comme l'ont montré Sperry et Stoyanoff [255].

Enfin, ils agissent sur le pouls, et on expliquerait ainsi la bradycardie des ictériques [19], ce qui n'est pas admis par tous (Cottet et Bargeton [75]).

Nous terminerons l'étude des propriétés des sels biliaires en disant que ces composés donnent lieu à une réaction colorée utilisée pour leur détection : la réaction de Pettenkoffer [231] ; une solution alcoolique de sels biliaires, additionnée de quelques gouttes d'une solution de saccharose et d'acide sulfurique concentré, se colore en violet intense. De nombreuses variantes ont été proposées, dans lesquelles le saccharose peut être remplacé par le furfurol, la vanilline, etc., et l'acide sulfurique par l'acide phosphorique, l'acide acétique glacial...

## II. — ORIGINE DES SELS BILIAIRES

Nous avons vu précédemment la parenté chimique existant entre le cholestérol et les sels biliaires. On a donc voulu voir dans le cholestérol le formateur des sels biliaires [64] (*).

Le précurseur de la copule cholique de tous ces acides ne serait pas le cholestérol, puisque leur noyau s'apparente au pseudo-cholestane, voisin du coprostérol. D'ailleurs, l'ingestion de coprostérol ou d'allocholestérol entraîne une forte élimination d'acides biliaires, ce qui tend à faire considérer ces stérols comme les précurseurs directs de l'acide choli-

(*) Pour d'autres auteurs [134], l'acide cholalique n'apparaît pas, *in vivo*, comme un produit de destruction et d'élimination du cholestérol,

que. Cependant, une synthèse totale de ces acides, à partir de produits de dégradation plus prononcée des stérols, reste encore possible.

## III. — DESTINÉE DES SELS BILIAIRES

### A. — A l'état normal

Que devient l'acide cholalique déversé dans le tube digestif par le canal cholédoque ? Telle était la question posée pour la première fois par Hoppe-Seyler.

Dès 1870, Schiff put démontrer l'existence pour les sels biliaires d'une circulation entéro-hépatique. Il avait remarqué, en effet, que l'acide taurocholique n'était pas décelable dans le segment inférieur de l'intestin grêle; il en avait conclu que les sels biliaires étaient résorbés par la muqueuse intestinale, puis ramenés au foie par la veine porte. Là, ils étaient excrétés de nouveau suivant un cycle étroitement fermé (*). Le même contingent de sels biliaires serait donc toujours en circulation.

Plusieurs auteurs se sont élevés contre l'idée d'un cycle aussi fermé; entre autres, Chabrol et Bénard [51]. Ces derniers ont constaté qu'après ligature du cholédoque chez le Chien, l'excrétion urinaire des taurocholates ne se modifiait pas sensiblement au fur et à mesure que l'on s'éloignait de la date de l'opération. Mais nous allons voir dans les lignes qui suivent que cette constatation n'infirme pas l'existence d'un cycle entéro-hépatique; les sels biliaires qui passent dans la circulation ne se retrouvent pas quantitativement dans le sang et dans l'urine.

(*) Des expériences de vérification ont été réalisées par Wertheimer [299], Foster, Hooper et Whipple [114].

### B. — A l'état pathologique

L'étude des ictères par rétention, au cours desquels un obstacle vient arrêter le cours normal de la bile, devait montrer la complexité du métabolisme des sels biliaires.

On pouvait s'attendre, en effet, à ce que, dans ces affections, les sels biliaires se résorbent et se retrouvent dans la circulation comme cela se produit pour les pigments biliaires.

Or, si l'on examine la teneur en sels biliaires de l'urine ou du sérum sanguin des ictériques, on constate que ce taux se montre très inférieur à celui que l'on pourrait s'attendre à trouver en se référant à la quantité que la bile contient. De toute façon, tant au cours des rétentions mécaniques que des hépatites, il y a discordance entre la pauvreté en sels et la richesse en pigments. Si l'on se rappelle que, dans la bile normale, les sels sont plus abondants que les pigments, on comprend que certains auteurs [37, 51, 19 et 31] aient pu parler d'une véritable dissociation au profit des pigments.

Le contrôle expérimental de ces faits cliniques (ligature du cholédoque ou intoxication par l'huile phosphorée) [102] corrobore ces résultats.

Pour expliquer cette déperdition de sels biliaires dans l'organisme, quatre hypothèses ont été soulevées :

1° L'existence d'un seuil rénal très bas, beaucoup plus bas pour les sels que pour la bilirubine et qui contribuerait très certainement à diminuer la teneur du sérum pathologique en glyco-taurocholates. Mais ce seuil ne semble pas le seul facteur en cause.

2° Peut-être faut-il invoquer un facteur tissulaire, une fixation élective sur certains organes, diminuant d'autant la quantité de sels biliaires circulant ? Seule l'émulsion de parenchyme hépatique s'est montrée douée d'un pouvoir fixateur, d'ailleurs léger [19]. Il est possible qu'au cours des rétentions biliaires le foie retienne et emmagasine une

certaine quantité de glyco-taurocholates qui, mise ainsi en réserve, échappe à la déperdition par les urines.

3° Les sels biliaires retenus pourraient subir des transformations, les masquant à nos moyens d'investigation.

Selon Grigaut [134], il y aurait un véritable balancement entre l'excrétion des sels biliaires et la rétention du cholestérol : les sels biliaires retenus en excès se transformeraient en cholestérol, réaction inverse de celle déjà prévue par Chauffard. « Toute atteinte à la fonction sécréto-excrétrice du foie amènerait donc dans l'organisme une accumulation de cholestérol » (Bariéty [19]).

Mais une autre éventualité peut être envisagée : un trouble de la fonction hépatique est capable de produire cette hypercholestérolémie, non par passage des sels biliaires retenus au cholestérol, mais par absence de transformation du cholestérol en sels biliaires.

Pour Chabrol [50], il n'y aurait pas balancement mais étroit parallélisme, entre l'excrétion de cholestérol et la sécrétion de cholalate « à l'état physiologique, comme chez les ictériques opérés ».

4° Faut-il tenir compte d'une rupture du cycle entéro-hépatique ?

Lorsqu'intervient sur le circuit des sels biliaires une coupure ou une dérivation, l'organisme se dépouillerait de son stock en circulation. Chabrol et Bénard [52], en pratiquant des dosages comparatifs de pigments et de sels biliaires chez un lithiasique, ont constaté que l'indice biliaire, donc la teneur en sels biliaires, augmentait lors de la suppression du drainage chirurgical; le cycle se trouverait alors rétabli. Il n'en est pas moins vrai qu'il faut tenir compte de l'activité fonctionnelle d'un organe de synthèse.

## IV. — ÉTAT DES SELS BILIAIRES DANS LE SÉRUM SANGUIN

A l'état normal, le sérum sanguin ne contient que des traces [153] ou même pas du tout [293] de sels biliaires.

Mais, chez les malades atteints d'ictère par rétention, la cholémie saline peut atteindre un taux de 10 à 100 mg. par litre de sérum.

Sous quelle forme se trouvent donc les sels biliaires dans le sérum sanguin ? S'y trouvent-ils à l'état de simple solution ? Ou bien sont-ils sous forme de combinaison ?

Cette question a fait l'objet d'un très petit nombre de recherches et, dans notre étude expérimentale, nous apporterons des arguments en faveur d'une combinaison physique protéides-sels biliaires.

Quoi qu'il en soit, un certain nombre d'auteurs ont mis en évidence l'affinité des protéides vis-à-vis des sels biliaires (Lecomte du Noüy [169], Manta et Lupéa [207], Mac Farlane [186], Coppo et Travia [72], Marfori [209], etc.) et ont aussi laissé soupçonner que, dans le sérum des malades atteints d'ictère par rétention, une partie, sinon la totalité, des sels biliaires se trouvait fixée aux protéides (*).

En conséquence, on peut supposer que les sels biliaires apportent des perturbations dans le système lipido-protéidique du sérum sanguin.

Les recherches de Tayeau [269, 271] permettent de penser qu'il en est bien ainsi. Cet auteur a montré, en effet, que l'addition « in vitro » de sels biliaires, en présence d'éther, à du sérum sanguin normal, provoque le décollement électif du cholestérol préalablement fixé aux protéides, ce dernier

(*) Si les sels biliaires se trouvaient simplement à l'état de solution, ils ne tarderaient pas à provoquer une hémolyse fatale (Lecomte du Noüy [170]). Signalons que, tout dernièrement, Blanquet et Tayeau [27 *bis*] ont montré que les protéides ne constituaient pas les seules substances responsables du pouvoir tampon du sérum vis-à-vis des variations de tension superficielle, les lipides jouant également un rôle important.

formant un complexe hydrosoluble avec l'excès de sels biliaires.

Tayeau [272] a effectué également dans ce domaine des expériences « in vivo ». Il a remarqué que le sérum des malades atteints d'ictère par rétention (et présentant une cholémie saline appréciable), agité avec de l'éther, cède à ce solvant une grande partie de ses lipides; or, on sait que rien de semblable ne se produit avec un sérum normal.

Dans le sérum des malades atteints d'ictère par rétention, les lipides peuvent donc exister sous deux formes :

1° Lipides directement extractibles par agitation du sérum avec de l'éther (cette variété de lipides n'existe qu'à l'état de traces dans un sérum normal [147, 199 *bis*, 62]) ;

2° Lipides fixés aux protéides sous forme de cénapses lipido-protéidiques (voir plus loin, p. 67).

Ces résultats, et d'autres auxquels nous ferons allusion plus loin [277, 278], nous ont permis de concevoir l'état du système lipido-protéidique sérique chez les malades atteints d'ictère par rétention (voir p. 128).

## V. — LIEU DE LA CHOLALIGÉNÈSE

Lorsque l'on essaye de préciser où se forment les sels biliaires, on se heurte à deux théories, l'une hématogène, l'autre hépatogène, ayant chacune ses partisans.

Brulé [37], fervent défenseur de la théorie hématogène, pense que le foie ne serait qu'un filtre chargé d'éliminer les éléments de la bile, préformés dans le sang. Et ainsi, la cholalémie serait un signe d'insuffisance glandulaire du foie.

A l'appui de la théorie hépatogène de la biligénie saline, rappelons certaines expériences. Tout d'abord, celles de Kallmeyer, Klein, Hoffmann qui ont essayé de montrer, *in vitro*, la formation de sels biliaires, au contact de parenchyme hépatique, à partir des albumines du sérum, puis celles de Carracido [48] qui, en perfusant des foies avec du

sang laqué, a pu obtenir un enrichissement du liquide introduit en acide cholalique.

Plus tard, Naunyn et Minkowski [222], pratiquant la ligature du canal cholédoque sur des oiseaux, ont pu prouver que les sels biliaires n'apparaissaient pas en amont de l'obstacle, dans le sang et les tissus. Bollmann et Mann [30] ont constaté que certains poisons du foie, tels le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, annihilaient la formation des acides biliaires.

L'étude de la pathologie hépatique a permis d'apporter de nouveaux arguments en faveur de la théorie hépatogène.

L'appauvrissement en sels biliaires de la bile duodénale, dans les ictères catarrhaux et les cirrhoses du foie, reflète une insuffisance biligénique de la cellule du foie et prouve qu'il faut faire intervenir une « biligénie dissociée » [51].

« Au terme ultime des hépatites dégénératives, une même carence en sels biliaires se manifeste aux deux pôles de la cellule hépatique. »

Au cours des cirrhoses, la dégénérescence glandulaire du foie entraîne une acholie saline remarquable.

Signalons enfin les récentes recherches de Cottet et Bargeton [75] sur la séméiologie hépatique et qui tendent à montrer l'origine hépatique des sels biliaires.

A la suite de ces travaux, il semble que l'on doive opter pour une origine hépatique des sels biliaires.

# CHAPITRE V

## LE SYSTÈME LIPIDO-PROTÉIDIQUE DU SÉRUM SANGUIN

Les sels biliaires, que nous venons d'étudier au chapitre précédent, traversent au cours de leur métabolisme chez l'ictérique, le courant circulatoire.

C'est cette phase particulière du métabolisme que nous avons étudiée au cours de nos recherches expérimentales.

Pour bien comprendre et pouvoir interpréter les résultats que nous avons obtenus, il est indispensable d'avoir présente à l'esprit la constitution du système lipido-protéidique du sérum sanguin. C'est pourquoi nous avons réservé un chapitre à cette question.

Nous ne rappellerons pas les anciennes recherches concernant l'état des lipides dans la matière vivante, d'importantes revues générales ayant été consacrées à ce sujet (Machebœuf [188], Tayeau [270]) ; nous nous contenterons tout simplement de rappeler les notions essentielles sur la question et d'exposer les conceptions les plus modernes, auxquelles nous ferons allusion dans notre étude expérimentale.

Après avoir rappelé quelques données classiques sur les protéides, puis sur les lipides sériques, nous envisagerons le système lipido-protéidique.

### I. — PROTÉIDES SÉRIQUES

Le sérum sanguin contient environ 70 g. de protéides par litre.

Ces protéides sont extrêmement complexes [133], mais on peut les diviser en deux grandes classes, les globulines et les albumines.

Les globulines possèdent un poids moléculaire d'environ 150.000 et un point isoélectrique voisin de 6.

Les albumines, plus légères, ont un poids moléculaire de 75.000 et un point isoélectrique de 4,9.

L'intérêt clinique que présente la teneur du sérum en ces deux grands groupes de protéides a incité les chercheurs à mettre au point des techniques de séparation des globulines et des albumines. Ces techniques sont très nombreuses (voir Martin [210]) ; malheureusement, elles ne concordent pas du tout entre elles [243 *bis*, 164, 88, 279, 199].

Habituellement, on utilise l'ancienne technique d'Hofmeister [146] selon laquelle les fractions peuvent être ainsi définies :

*Globulines :* protéides insolubles dans le sulfate d'ammonium à demi-saturation.

*Albumines :* protéides solubles dans ces conditions.

Cette technique, qui donne en clinique des résultats très satisfaisants, ne permet pas l'obtention de fractions homogènes, ainsi qu'à l'aide de méthodes variées, l'ont montré divers auteurs (Tiselius [280], Mac Farlane [185], Hewith [144], Pérez [229], Tayeau et Martin [274], Mazille [213]).

## II. — LIPIDES SÉRIQUES

Le sérum sanguin contient de 6 à 9 g. de substances lipoïdiques par litre, constituées par des glycérides, des phosphatides, des stérides et du cholestérol.

Ces substances sont, on le sait, insolubles dans l'eau. Cependant, elles existent à l'état dissous dans le sérum sanguin, grâce aux liaisons qui les unissent aux protéides.

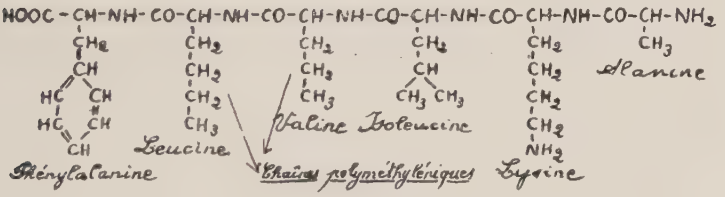
## III. — LE SYSTÈME LIPIDO-PROTÉIDIQUE SÉRIQUE

Les protéides et les lipides ainsi unis constituent les cénapses lipido-protéidiques (Machebœuf [188]).

De très nombreuses théories ont été émises sur la nature des liaisons unissant ainsi les lipides aux protéides.

Nous rappellerons tout d'abord la théorie de Machebœuf et Sandor [192, 193] selon laquelle les deux constituants seraient unis entre eux grâce à l'affinité réciproque que présentent leurs chaînes polyméthyléniques homologues. On aurait ainsi adsorption (union par forces de Van der Waals) des chaînes polyméthyléniques des lipides (appartenant aux acides gras, par exemple) sur les chaînes polyméthyléniques des protéides (appartenant à certains amino-acides comme la leucine, la valine...) (*).

Le schéma suivant, emprunté à Tayeau [270], illustre cette théorie.




Machebœuf et Tayeau [194, 195, 196, 197 et 198], puis Tayeau [267, 262] ont apporté des arguments à l'appui de cette hypothèse en étudiant l'action des savons, en présence d'éther, sur le sérum sanguin.

Cependant, l'hypothèse de Machebœuf et Sandor n'explique pas toutes les liaisons unissant les lipides et les protéides.

Au cours de recherches concernant l'action de certains

(*) Signalons que, dans une récente publication [187], Machebœuf a adapté sa théorie aux conceptions de Dervichian [81] sur la constitution des protéides.

saponosides, en présence d'éther, sur le sérum sanguin, Tayeau [260] a pu émettre une nouvelle théorie sur la constitution du système lipido-protéidique du sérum, à laquelle nous ferons allusion au cours de notre étude expérimentale.

Tayeau [261] suppose que les phosphatides doivent être unis aux protéides grâce à la solvatation réciproque de leurs chaînes polyméthyléniques homologues (conception de Machebœuf et Sandor), tandis que le cholestérol doit être uni aux phosphatides et peut-être aussi aux protéides, par des forces du type Van der Waals.

D'après Tayeau, les phosphatides formeraient le trait d'union entre les protéides et le cholestérol (*).

A l'appui de cette hypothèse, Tayeau [261] a apporté des arguments d'ordre expérimental.

Signalons encore que le système lipido-protéidique du sérum se modifie considérablement au cours de son vieillissement (Delage [79], Tayeau [263, 264, 265 et 266]).

---

(*) On conçoit ainsi comment il est possible d'enlever tout le cholestérol des protéides sans « décoller » les phosphatides [270], et impossible d'enlever les phosphatides sans provoquer en même temps le départ du cholestérol [262].

# CHAPITRE VI

## LES ÉPREUVES FONCTIONNELLES EN PATHOLOGIE HÉPATIQUE

Le laboratoire peut être d'un très utile secours pour le clinicien qui, en présence d'un ictère, cherche à l'identifier ou à acquérir des renseignements d'ordre pronostique ou thérapeutique.

Souvent, on a fait appel à des épreuves d'insuffisance hépatique. Certaines permettent d'explorer la fonction biliaire du foie : ce sont les plus intéressantes. D'autres n'ont pas de rapport bien défini avec la sécrétion et l'excrétion de la bile : elles mettent en lumière une perturbation d'une des fonctions du foie.

Or, Fiessinger et Walter [107] ont souligné l'asynergie fonctionnelle du foie; les diverses fonctions sont physiologiquement indépendantes. Pavel [227] s'élève contre la tendance qui consiste à « étendre et généraliser à toutes les fonctions, ou à une autre fonction, l'insuffisance du foie qu'on a trouvée en explorant la fonction glycidique, protidique, sanguine ou autre. C'est, dit-il, dépasser les réalités cliniques et donc être sujet à caution ».

Nous ne serons pas aussi catégorique. Chaque épreuve prise isolément peut n'avoir qu'une importance relative. Mais il faut interroger les différentes fonctions métaboliques, multiplier les indices, si l'on veut avoir une indication sur l'état général du malade et prévoir l'évolution et le pronostic de l'affection.

Quoi qu'il en soit, après avoir passé en revue les méthodes les plus couramment utilisées pour explorer les divers métabolismes de l'eau, des glucides, des protides..., nous envisagerons celles qui se proposent d'étudier la fonction lésée, en aval et en amont du foie : l'examen du suc duodénal, et l'examen du sang et des urines.

*
**

Devant la fréquence des troubles urinaires dans les ictères, Brulé et Jean Cottet [38] ont préconisé d'appliquer, à l'étude de l'insuffisance hépatique, **l'épreuve de la diurèse provoquée,** de Vaquez et Jules Cottet. Au cours des obstructions cholédociennes, le transit de l'eau ne serait nullement perturbé, tandis que, dans les ictères par hépatite, on noterait des troubles considérables portant sur le volume et la densité des urines.

**L'épreuve de la galactosurie** passe pour être la plus fidèle. Elle permet de mettre en évidence un trouble du métabolisme des glucides. On pratique généralement *l'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées* de Fiessinger, Thiébaud et Dierick [106] qui consiste à mesurer, après ingestion d'une quantité déterminée de galactose, non pas la quantité totale de galactose éliminée, mais la concentration en galactose des différentes urines récoltées en vingt-quatre heures. Le taux de concentration serait, dans les hépatites dégénératives, réduit à l'état de traces.

Mais cette épreuve ne possède pas une valeur de discrimination absolue, car le métabolisme des glucides est sous la dépendance d'autres organes que le foie, tels le pancréas, les surrénales, l'hypophyse. N'a-t-on pas signalé, d'ailleurs, une pancréatite au cours du syndrome de l'ictère catarrhal ?

**Le dosage des phosphatases** a été préconisé par Metzger [215]. Il s'agit d'enzymes possédant la propriété de dédoubler les esters phosphoriques. On conçoit donc, en raison de l'existence d'esters phosphoriques d'oses dans

l'organisme, que le métabolisme des glucides relève, au moins en partie, de l'activité des phosphatases et que l'on trouve des variations de cette activité lorsqu'interviennent des modifications au sein d'un tissu comme le foie, à haute teneur en phosphatases. Pour Letulle et Higounet [178] l'activité phosphatasique subit une augmentation considérable lorsque se produit une obstruction sur la voie normale d'élimination de la sécrétion externe du foie; elle demeure au contraire normale dans les ictères toxiques. Cette épreuve, qui a été critiquée par certains auteurs [100, 166, 24 et 54], conserve cependant une certaine valeur surtout si elle est associée au dosage du phosphore minéral sanguin [132].

**L'étude de la fonction protéolytique** se prête à un grand nombre de recherches chimiques.

L'abaissement du *rapport azoturique*, de l'azote uréique à l'azote total, indique non l'existence d'une lésion du foie, mais l'insuffisance fonctionnelle de cet organe.

L'*aminoacidurie* et l'*ammoniurie* sont également considérées comme les indices d'un trouble de la protéolyse hépatique.

**L'épreuve de la fibrinémie,** pour Lian et Sassier [181], « renseigne sur l'état d'intégrité ou d'altération de la cellule hépatique ». Il y aurait hyperfibrinémie dans les ictères cholostatiques. Au contraire, le taux serait diminué dans l'ictère catarrhal. Les auteurs précédents ont constaté qu'au cours de l'évolution d'un ictère, « la diminution de la fibrinémie concordait avec l'aggravation, et son augmentation avec l'amélioration de la maladie ».

Signalons encore les tout récents travaux de Marche et M^lle^ Marnay [208] qui attribuent au **dosage de l'acide pyruvique sanguin** un grand intérêt. Selon ces auteurs, les taux d'acide pyruvique supérieurs à 2 mg. par litre auraient une signification pronostique grave.

Enfin, on trouvera dans la thèse de Mlle Jourdain [154 *bis*] l'étude de méthodes nouvelles d'exploration des ictères.

*
**

Mais, pour explorer les ictères, mieux vaut étudier la fonction biliaire et rechercher la présence ou les variations des pigments et des sels biliaires dans le suc duodénal, le sang ou les urines.

## LE TUBAGE DUODÉNAL

Il s'agit d'une épreuve bien plus spécifique que celles envisagées précédemment.

« Le tubage duodénal suivi de l'épreuve de l'excrétion vésiculaire provoquée est une des meilleures méthodes pour l'exploration des ictères. Il nous donne des renseignements très précis sur la fonction biliaire du foie, sur la perméabilité des canaux excréteurs et, enfin, sur le fonctionnement du sphincter d'Oddi » (Pavel [227]).

Signalons également l'opinion de Brugsch [36] : « L'emploi de la sonde duodénale pour le diagnostic différentiel entre l'ictère mécanique et l'ictère hépato-cellulaire est plus important qu'une épreuve avec lévulose ou galactose ».

C'est à coup sûr l'*épreuve de Meltzer-Lyon* qui peut nous fournir les meilleurs renseignements sur l'état des voies biliaires. Qui n'a eu l'occasion de reconnaître qu'elle apportait en pathologie hépatique une précision que nul autre procédé d'investigation n'avait pu rendre possible auparavant ? Mais qui n'a pas aussi éprouvé des déboires dans sa réalisation on son interprétation ?

Chabrol [56] conseille de n'accepter comme bile A, cholédocienne, que le liquide jaune, alcalin, que l'on recueille avant toute sollicitation duodénale. La bile B sera, généralement, une bile foncée, s'écoulant après introduction du

sulfate de magnésium; mais on considérera aussi comme bile vésiculaire un bile brune, visqueuse, faisant issue dès pénétration de la sonde, chez des sujets dont les voies biliaires sont irritables. La bile C remplace peu à peu la précédente : elle est de coloration jaune et est d'origine hépatique.

Que pouvons-nous attendre du tubage duodénal ? L'épreuve peut être négative, et l'absence de la bile B a une valeur séméiologique considérable, puisqu'elle permet d'affirmer la suppression fonctionnelle de la vésicule. Ou bien la quantité de la bile B obtenue est nettement insuffisante : il peut s'agir d'une périduodénite ou d'une péricholécystite. Parfois, enfin, cette quantité est normale, et l'on peut conclure de cette épreuve positive, que l'on se trouve en présence d'une affection biliaire avec conservation de la perméabilité vésiculaire.

Dans ce dernier cas, l'étude des caractères de la bile B donne des résultats intéressants : on pourra y doser les sels et les pigments biliaires, le cholestérol, et étudier l'état de concentration de la bile B par rapport aux biles A et C.

On ne doit pas s'attendre à trouver dans le duodénum des ictériques des taux de sels biliaires et de cholestérol très différents des chiffres normaux. Etant données les fluctuations constatées d'un tubage à l'autre, Chabrol [50] préconise de comparer entre eux les principes biliaires et, à ce sujet, il définit l'indice biliaire : $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$. Ce rapport est très fortement diminué dans l'ictère chronique splénomégalique, à un degré moindre dans l'ictère catarrhal et les cirrhoses, et il est sensiblement normal dans l'ictère lithiasique. De même, le rapport $\frac{\text{sels biliaires}}{\text{cholestérol}}$ peut donner d'utiles renseignements d'après Newmann [224].

L'interprétation des résultats d'un tubage duodénal est parfois délicate. Il faut toujours les intégrer dans le tableau

clinique. Ce n'est que de cette façon qu'on pourra leur attribuer une valeur diagnostique.

*
**

L'élimination urinaire des éléments de la bile étant nécessairement précédée d'un état cholémique, c'est l'examen du sang que, normalement, nous devrions aborder maintenant. Mais ne perdons pas de vue que les investigations des premiers maîtres qui étudièrent les ictères étaient « cantonnées dans le bocal d'urines » et que ce sont elles qui leur ont permis de classer ces affections en deux groupes : les ictères choluriques et les ictères acholuriques. Ce n'est qu'au début de ce siècle que le sérum sanguin devint un nouveau champ d'expériences.

## EXAMEN DES URINES

On peut, à l'état pathologique, rencontrer dans les urines diverses substances anormales.

### La bilirubine

On la recherche par la réaction de Gmelin ou celle de Grimbert. Sa présence dans l'urine indique une obstruction des voies biliaires, comme dans l'ictère lithiasique, ou une hypersécrétion biliaire comme dans la cirrhose hypertrophique biliaire. Au contraire, un ictère sans bilirubinurie est d'origine hémolytique.

### L'urobiline

Elle se décèle par sa propriété de donner une fluorescence verte avec les sels de zinc. L'urobilinurie est, pour Labbé et Carrié [163], l'indice d'une insuffisance de la cellule hépatique.

### Les sels biliaires

On les met en évidence par la réaction de Hay à la fleur de soufre, ou par la réaction de Pettenkoffer (à base d'alcool, de saccharose et d'acide sulfurique [voir p. 58]), dans les ictères par obstruction mécanique ou fonctionnelle, et dans les ictères par polycholie. Au contraire, ils font défaut dans les processus hémolytiques.

## EXAMEN DU SANG

### La bilirubine

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre comme très utile le dosage de la bilirubine sanguine. Certains [135] font même du taux de concentration du pigment dans le sang la base d'une classification des ictères et lui accordent une valeur diagnostique; d'autres [227] y voient un indice de la durée de l'affection.

Quoi qu'il en soit, le dosage, effectué à intervalles réguliers, permet de « faire le point » au cours de la maladie, et d'éviter de fausses impressions d'amélioration ou d'aggravation, basées sur le simple examen des téguments du sujet.

*Réaction d'H. Van den Bergh. — Son interprétation*

Nous avons déjà eu l'occasion de signaler que les sérums d'ictériques se comportaient différemment vis-à-vis de l'acide diazobenzène sulfonique. H. Van der Bergh [150] a remarqué que, dans certaines formes d'ictère (ictère du type oblitérant), l'addition au sérum de son diazo-réactif (voir formule p. 88) provoque l'apparition immédiate d'une coloration rose violacée : c'est la bilirubine directe qui est intervenue.

Au contraire, dans d'autres formes d'ictère (ictère du

type hémolytique), cette réaction n'apparaît pas; mais elle se produit après l'addition d'alcool ou d'acétone. Il s'agit de bilirubine indirecte.

La première application clinique de cette réaction a consisté dans le diagnostic différentiel entre les ictères hémolytiques et les autres.

Varela Fuentes et Recarte [287] ont noté, d'autre part, que si l'on agite du sérum d'ictérique avec du chloroforme, ce solvant extrait les pigments biliaires s'il s'agit d'un ictère de type hémolytique (cas de bilirubine indirecte), alors qu'il ne les extrait pas s'il s'agit d'un ictère par rétention (cas de bilirubine directe).

Polonovski, Fiessinger et Gajdos [235, 236] ont apporté quelques précisions complémentaires sur ces réactions. A la suite d'intéressantes recherches, auxquelles nous avons d'ailleurs fait allusion précédemment, ces auteurs ont noté que l'on obtenait la réaction de la bilirubine directe, lorsque ce pigment était fixé à la sérum-albumine (pigment inextractible par le chloroforme, selon Varela Fuentes et Recarte) et que l'on avait au contraire la réaction de la bilirubine indirecte lorsque celle-ci était fixée à la globine (pigment extractible par le chloroforme).

A la lumière de ces travaux, un certain nombre de conclusions peuvent être tirées :

La liaison unissant la bilirubine à la globine (dans les ictères du type hémolytique) est différente de celle unissant la bilirubine à la sérum-albumine (dans les ictères du type oblitérant) puisque le chloroforme (Varela Fuentes et Recarte) rompt la première, alors qu'il respecte la seconde.

Il nous paraît intéressant de rapprocher cette constatation du fait que le chloroforme sépare l'hématine et la globine dans la méthémoglobine, alors qu'il respecte les liaisons lipides-globulines ou lipides-albumines dans le sérum sanguin.

On peut donc penser qu'il y a analogie, d'une part, entre les liaisons hématine-globine (de la méthémoglobine) et

bilirubine-globine (*) et, d'autre part, entre les liaisons lipides-protéides (dans le sérum sanguin) et bilirubine-sérum albumine.

Dans le premier cas, il s'agirait d'une liaison de type chimique (cas de la méthémoglobine) ; dans le second cas, on aurait affaire à une liaison physique (cas des cénapses lipido-protéidiques) (**).

Cette différence de liaisons expliquerait-elle la raison pour laquelle, dans le premier cas, on obtient la réaction de la bilirubine indirecte et, dans le second, celle de la bilirubine directe ?

Ceci nous amène à penser que la fonction qui entre en combinaison avec le réactif d'H. Van der Bergh est bloquée par la liaison, dans le cas de bilirubine indirecte, et libérée après action du chloroforme ou après action de l'alcool ou de l'acétone qui coagule les protéides, alors qu'elle se trouve libre dans le cas de la bilirubine directe. Autrement dit, la partie de la molécule de bilirubine assurant la liaison à la copule protidique n'est pas la même dans les deux cas.

Les réactions des bilirubines directe et indirecte ont permis d'intéressantes études physiologiques qui corroborent les données exposées dans les chapitres précédents.

A l'état normal, le sérum sanguin contient de petites quantités de bilirubine donnant la réaction indirecte, ce qui permet de conclure à l'origine hématique du pigment.

D'autre part, la bile présente la réaction directe, sauf dans le cas de lésions graves du parenchyme hépatique

---

(*) Selon certains auteurs, notre assertion serait difficilement acceptable, car on admet habituellement que le fer forme le trait d'union entre l'hématine et la globine dans la méthémoglobine; or, dans le complexe bilirubine-globine, le fer a disparu.

Deux arguments peuvent être opposés à cette critique :

1° Le type de liaison peut être le même malgré l'absence du fer dans le second cas;

2° Le rôle du fer dans la liaison entre globine et hème (ou hématine) est encore hypothétique et n'a pas été démontré avec certitude.

(**) Dans une toute récente publication [242 *bis*], Rivoire a également émis une hypothèse sur la nature des deux types de complexes pigments biliaires-protéides.

(Como [70]) ; ceci montre que normalement le foie se charge de scinder en ses deux constituants le complexe globine-pigment biliaire.

Dans les ictères rétentionnels, on trouve, dans le sang, de la bilirubine directe ; ce qui montre que le foie a conservé son activité biligénique ; mais les pigments ne pouvant suivre leur cours normal passent dans le sang où ils se fixent sur la sérum-albumine.

Enfin, dans les ictères hémolytiques, on conçoit que l'on ait la bilirubine indirecte (complexe bilirubine-globine) (*).

## Les sels biliaires et le cholestérol

Le dosage des sels biliaires dans le sang au cours des ictères présente un très grand intérêt.

La présence de ces substances montre la persistance d'une biligénie saline, donc l'intégrité de la cellule glandulaire du foie.

Nous avons déjà fait remarquer, à propos de l'étude du métabolisme des sels biliaires, que la cholalémie était, de l'avis de tous les auteurs [50, 19], particulièrement discrète.

*Dans les ictères par rétention,* dus à un cancer du pancréas ou des voies biliaires, on observe cette cholémie saline à côté de taux très élevés de cholémie pigmentaire et de cholestérolémie. Ces trois éléments présentent tout d'abord une courbe ascensionnelle parallèle ; mais assez rapidement, et de plus en plus au fur et à mesure que l'on approche de la période préagonique, on constate la baisse, puis la disparition des sels biliaires, accompagnée d'une chute du cholestérol sanguin, alors que la bilirubine se maintient stationnaire.

---

(*) Notons encore une autre épreuve fonctionnelle, étudiée tout récemment par Enachesco (M.), Comanesco (V.) et Zamfiresco (M.) [*Presse médicale*, 1947, p. 18] : le rapport d'élimination de la bilirubine, obtenu en divisant le taux de la bilirubine sanguine par celui de la bilirubine urinaire. Ce rapport est plus élevé (élimination plus difficile) dans les ictères accompagnés d'insuffisance hépatique.

*Dans les ictères infectieux bénins et catarrhaux,* on peut parfois trouver des taux élevés de sels biliaires, au début de l'affection, s'accompagnant d'un moindre degré de la cholémie pigmentaire et de la lipémie; en outre, l'hypercholestérolémie est inconstante.

Précocement, on voit survenir un abaissement modéré de la cholémie saline alors que la bilirubinémie continue à monter ou reste stabilisée.

En sorte que, au moment où s'amorce la convalescence, les sels biliaires ont complètement disparu; la cholémie pigmentaire est alors en pleine descente, tandis que le cholestérol ébauche un mouvement d'ascension. Ce tableau biologique est un indice de guérison prochaine.

*Dans les ictères graves et les ictères cirrhotiques,* on note l'absence complète, très fréquente, des sels biliaires; la bilirubinémie est peu élevée et le taux de cholestérol est très bas.

La régression de la cholalémie au cours de l'évolution d'un ictère doit faire redouter un pronostic fatal à brève échéance, surtout si elle est parallèle à la raréfaction du volume des urines, à la chute du cholestérol et des lipides (Chabrol et Cottet [60]).

Nous avons donc, en étudiant les sels biliaires du sérum sanguin, indiqué que le cholestérol devait être dosé en même temps qu'eux. « Du triple point de vue du diagnostic, du pronostic et du traitement des affections du foie, le dosage des sels biliaires contribue à éclairer la signification clinique de la cholestérolémie » (Chabrol [50]).

Le taux normal du cholestérol sanguin est de 1,60 g. à 1,80 g. et on doit considérer comme anormaux les chiffres supérieurs à 2 g.

Nous avons déjà vu que l'hypercholestérolémie des ictériques avait été signalée par de nombreux auteurs. Elle est, en général, parallèle à l'élévation de la lipémie « dont elle fait partie intégrante » (Laroche et Grigaut [167]).

Signalons que les sujets atteints d'ictère hémolytique présentent une cholestérolémie normale, sans cholémie saline.

Widal, Weill et Laudat [305] avaient déjà constaté, en 1913, que la quantité de cholestérol libre était très élevée dans les ictères par rétention. Laroche et Grigaut, considérant que le siège de l'estérification du cholestérol est l'organe hépatique, pensent que le défaut d'estérification est en rapport avec des troubles fonctionnels du foie. Plus récemment, Swedin [259] a repris l'étude du rapport stérides/cholestérol libre dans le diagnostic des affections du foie.

Enfin, pour Charonnat [61], le rapport cholestérol extrait par l'éther/cholestérol total, ou « coefficient d'extractibilité », permet d'évaluer la solidité de la liaison du cholestérol avec son « support colloïdal » dans le sérum.

*
**

Nous nous sommes efforcé, dans cette première partie, de donner un aperçu, trop bref à notre gré, sur la pathologie et la biologie des ictères.

Nous avons vu que, parmi les multiples problèmes qui se posent encore aux investigations des chercheurs, il faut faire une grande place au transit des sels biliaires dans le sang.

C'est à cette question que nous nous sommes le plus attaché.

L'exposé et la discussion de nos travaux personnels font l'objet de la troisième partie de notre thèse.

Mais auparavant, nous exposerons brièvement dans la seconde partie les moyens et les méthodes que nous avons utilisés.

# DEUXIÈME PARTIE

# TECHNIQUES UTILISÉES

Nous avons cru utile, dans cette deuxième partie, d'exposer les techniques que nous avons utilisées dans notre travail.

Certaines de ces techniques sont classiques; nous nous contenterons donc d'en exposer simplement le principe et d'indiquer les ouvrages où, éventuellement, le lecteur pourra se reporter.

D'autres, par contre, sont beaucoup moins courantes : celle, par exemple, consistant à mesurer la surface d'adsorption d'un protéide ou ce qui, dans notre travail, revient au même, mesurer le pouvoir d'adsorption d'un protéide vis-à-vis des sels biliaires. Cette technique est basée sur le « phénomène de DU NOÜY » que nous exposerons tout d'abord.

## I. — PHÉNOMÈNE DE DU NOÜY

Au cours de ses recherches sur la tension superficielle du sérum sanguin, LECOMTE DU NOÜY [169] a découvert un phénomène extrêmement important : tandis que l'addition d'une substance tensioactive (oléate de sodium, sel biliaire, saponoside...) à de l'eau abaisse nettement la tension superficielle de cette dernière, la même addition à du sérum ne

produit qu'un abaissement passager; rapidement, la tension superficielle revient à sa valeur primitive comme s'il ne s'était rien passé.

L'auteur [169] conclut que ce phénomène, appelé par lui « phénomène antagoniste », est dû à l'adsorption des molécules surface-actives par les molécules de protéides. Il admet ainsi que si dans le sérum des malades atteints d'ictère par rétention et présentant généralement une cholémie saline nette, l'hémolyse ne se produit pas, c'est parce que les sels biliaires se trouvent adsorbés sur les protéides sériques et ont perdu, de ce fait, leurs propriétés tensioactives et hémolytiques.

Grâce à ses observations, Lecomte du Noüy [170] peut déterminer la quantité de substance tensioactive (S. T. A.) adsorbable par un protéide. En voici un exemple : il sature les protéides d'une solution isotonique de sérum de Cheval à 10 p. 100 par la S. T. A. en agitant doucement le mélange pendant cinq minutes; puis il diminue progressivement la concentration en S. T. A. jusqu'à ce que la tension superficielle statique de la solution sérum + S. T. A. soit identique à celle de la solution de sérum. Dans ce cas, la S. T. A. n'a plus d'action; elle est donc entièrement adsorbée par les protéides.

Cette mesure du pouvoir adsorbant d'un protéide vis-à-vis d'une S. T. A. a fait l'objet de nombreuses applications (travaux de Brinkmann et Van de Velde [34], Brinkmann [33], Hercik [142], Tayeau et Rolland [277 et travaux inédits], Blanquet et Tayeau [27 *bis*]).

L'interprétation du phénomène selon du Noüy (adsorption par les protéides des substances tensioactives) a fait l'objet de très vives critiques de la part de Rubinstein et Kusmina [245]. Ayant constaté que l'ultra-filtrat de sérum sanguin (ne contenant donc pas de protéides) présentait le « phénomène de du Noüy », les auteurs russes concluent que « le pouvoir tampon du sang vis-à-vis des substances qui tendent à réduire sa tension superficielle a une toute

autre orgine » et est dû « aux sels minéraux et surtout aux ions calcium que renferme le sérum ».

Cependant, « cette affirmation ne serait convaincante que si, reprenant la portion arrêtée par le filtre — et qui contenait à peu près toutes les protéines — et la remettant en solution, Rubinstein et Kusmina avaient constaté que cette fraction était désormais totalement dépourvue du pouvoir tampon ».

C'est en ces termes que Lecomte du Noüy [171], dans un mémoire fort intéressant et documenté, a répondu aux critiques qui lui étaient adressées. De plus, Lecomte du Noüy a fourni des nouvelles preuves expérimentales à l'appui de sa thèse, en signalant que non seulement les protéides, mais encore un grand nombre de corps (glucose, glycérol, huiles, etc.) étaient, à des degrés divers, doués de ce pouvoir antagoniste.

Signalons encore un intéressant mémoire de Dognon et Gougerot [83], dans lequel ces auteurs concluent que le phénomène de du Noüy n'est pas dû essentiellement à la présence de corps dissous, mais à l'étalement en surface suivi de la dissolution en profondeur de la substance tensioactive ajoutée.

Cette nouvelle interprétation était due à un malentendu qui fut éclairci par la suite [172]. Dognon et Gougerot pensaient que la substance tensioactive était déposée en surface dès le début des mesures, alors que celles-ci n'étaient effectuées qu'après dissolution de la substance tensioactive. Dans une note [172], M. Lecomte du Noüy d'une part, MM. Dognon et Gougerot d'autre part, se sont mis d'accord (*).

Pour la mesure de la tension superficielle de nos solutions, nous avons utilisé le tensiomètre de Dognon-Abribat (voir principe dans Simon et Dognon [253]).

(*) Dans une toute récente communication [131 *bis*], Gougerot a mis en doute la chute initiale de tension superficielle due à l'addition de sel biliaire (après mélange). Nous ne partageons pas le point de vue de cet auteur.

## II. — DOSAGES CHIMIQUES

### 1° Obtention et dosage des globulines et des albumines du sérum sanguin

La technique que nous utilisons pour la séparation des fractions protéidiques est inspirée de celle d'HOFMEISTER [146] et est basée sur le fait que les globulines précipitent par le sulfate d'ammonium à demi-saturation, tandis que les albumines ne précipitent qu'à saturation.

Elle consiste à ajouter, à un volume donné de sérum, un égal volume d'une solution saturée de sulfate d'ammonium neutralisée. Dans ces conditions, les globulines précipitent seules et on peut les recueillir par centrifugation. Les eaux-mères sont conservées pour le dosage ultérieur des albumines.

On redissout le précipité de globulines dans un volume connu d'eau distillée et on reprécipite par une égale quantité de solution saturée de sulfate d'ammonium. Les globulines, recueillies par centrifugation, se trouvent purifiées, et on réunit les eaux-mères aux premières pour la précipitation des albumines.

Pour cela, on ajoute un excès de sulfate d'ammonium pour dépasser la demi-saturation, puis de l'acide sulfurique normal jusqu'au virage à la teinte lilas (pH 3,9) d'un papier réactif au rouge Congo. Les albumines sont alors entièrement précipitées et il suffit de centrifuger pour les recueillir.

Les fractions protéidiques, placées dans des tubes à centrifuger tarés, sont coagulées et épuisées deux ou trois fois à l'alcool bouillant, puis à l'éther tiédi. Elles sont ensuite traitées par de l'eau bouillante, pour éliminer les sels, desséchées dans une étuve à 110°, puis dans un exsiccateur à vide, et enfin pesées.

### 2° Dosage des lipides

Les solutions alcooliques et éthérées obtenues au cours du dosage précédent contiennent les lipides fixés aux protéides. Elles sont évaporées et reprises par le chloroforme qui ne dissout que les lipides. On fait passer la solution chloroformique dans une fiole de Fourneau tarée.

Après évaporation sous courant d'azote et séjour dans un exsiccateur, une simple pesée nous donnera la quantité de lipides fixés aux globulines et aux albumines.

Nous avons opéré de même pour doser, dans le sérum des ictériques, les lipides directement extractibles par simple agitation avec de l'éther.

C'est sur le résidu ainsi obtenu que nous dosons le cholestérol et les phosphatides.

### 3° Dosage du cholestérol

Nous avons opéré le dosage du cholestérol libre sur les extraits lipidiques, par la réaction de Liebermann-Burchard [183, 43].

Machebœuf et Delsal [189] ont étudié les quantités optima des divers réactifs.

Sur l'extrait lipidique, nous ajoutons 3 $cm^3$ de chloroforme, 3 $cm^3$ d'anhydride acétique et 2 gouttes d'acide sulfurique concentré. Il se développe à l'obscurité une teinte verte dont l'intensité est proportionnelle à la concentration. Nous avons effectué nos mesures, au début de notre travail, avec un colorimètre de Duboscq modifié par Pellin, par comparaison avec un témoin. Par la suite, nous avons utilisé l'électrophotomètre de Meunier avec écran rouge (6.400 Angströms).

Pour doser le cholestérol total, nous avons soumis l'extrait lipidique à la saponification (voir 203).

### 4° Dosage du phosphore lipidique

Nous dosons les lipides phosphorés en déterminant la teneur du sérum en phosphore lipidique.

Nous avons utilisé la méthode colorimétrique préconisée par Machebœuf et Delsal [190].

Le principe en est le suivant : on traite l'acide phosphorique, obtenu après destruction de l'extrait lipidique par l'acide sulfurique et l'acide nitrique, de telle sorte que l'on aboutisse finalement à la formation d'un dérivé coloré, le bleu de molybdène.

Voici la technique proposée par Machebœuf et Delsal *(loc. cit.)*. On part d'échantillons contenant au plus 25 mg. de matières organiques (dont on opère la destruction par 0,3 $cm^3$ d'acide sulfurique concentré et 0,4 $cm^3$ d'acide nitrique pur; on pourrait, au besoin, ajouter 0,2 $cm^3$ de ce dernier). Après l'obtention d'un liquide incolore, on ajoute 6 $cm^3$ d'eau distillée et on porte au bain-marie bouillant pendant quinze minutes, de manière à ce que tout l'acide phosphorique obtenu se trouve sous forme ortho.

On ajoute alors successivement :

1,7 $cm^3$ d'une solution de molybdate d'ammonium à 5 p. 100;

1 $cm^3$ d'une solution de sulfite de sodium à 20 p. 100;

1 $cm^3$ d'une solution d'hydroquinone à 0,5 p. 100 (contenant une goutte de $SO_4H_2$ pour 100 $cm^3$).

Une teinte bleue se manifeste, qui augmente d'intensité. On fait la lecture au bout de trente minutes, à l'électrophotomètre Meunier, avec écran orangé (6.000 Angströms).

### 5° Dosage des pigments biliaires dans le sérum sanguin

Parmi les nombreuses méthodes qui ont été préconisées pour le dosage de la bilirubine, il en est qui ne présentent plus maintenant qu'un intérêt historique et que l'on relègue

dans l'oubli. Parmi elles, nous citerons les techniques colorimétriques, nécessitant l'emploi d'étalons jaunes particulièrement stables (bichromate de potassium [216], ou bichromate additionné d'orangé Poirié [294]), et les méthodes oxydantes de Gilbert et Herscher [124], ou de Fouchet [115].

A l'heure actuelle, on utilise la propriété que possède la bilirubine de se combiner à l'acide diazo-benzène sulfonique, en donnant une coloration rouge en solution neutre, bleu violacé en milieu acide.

C'est à Ehrlich [94] que nous devons le principe de la diazo-réaction, appliquée au dosage de la bilirubine par Hymans van den Bergh [150]. Depuis, on a basé sur elle de nombreuses techniques [91, 249, 86, 202, 47, 152, 71, 118, 156, 41]. Cette multiplicité même montre qu'elles ne sont pas absolument parfaites.

Le reproche le plus couramment adressé au procédé de H. van den Bergh réside dans le fait que les protéides précipités par l'alcool adsorbent une quantité notable de bilirubine. Cette déperdition serait, d'après Chabrol [49], de 34 mg. pour 100 mg. de bilirubine par litre. En outre, Van den Bergh exprime ses résultats en unités conventionnelles, correspondant à une solution étalon de sulfate de cobalt à 21,6 g. par litre.

Nous avons utilisé, pour déterminer la bilirubinémie totale d'un sérum, la *méthode de la diazo-réaction limite* de Chabrol, Charonnat et Busson [57] : on dilue préalablement le sérum ictérique pour ramener sa coloration à la teinte du sérum normal, et on note cette dilution, soit N. Dans des tubes à hémolyse, on dispose à l'aide d'une pipette au 1/20e de cm³ :

$$\frac{20}{20} \quad \frac{19}{20} \quad \frac{18}{20} \quad \ldots \quad \frac{10}{20}$$ du sérum dilué,

et l'on complète à 1 cm³ avec une solution de sulfate de magnésium à 15 p. 100.

Après agitation, on verse lentement en surface le diazo-réactif (*). La lecture doit se faire après quinze minutes, sur fond blanc : on note le dernier tube où un anneau violet est perceptible, correspondant à une dilution de $\frac{n}{20}$.

Si l'on admet, avec les auteurs, que la limite de sensibilité de la diazo-réaction ainsi menée est de 2 mg. par litre, le taux de la bilirubine dans le sérum étudié sera donné par la formule :

$$X = 2 \text{ mg.} \times \frac{20}{n} \times N$$

Mais une telle méthode, bien que présentant l'avantage d'être simple et rapide, comporte une grande part d'appréciation personnelle.

Aussi, le plus souvent, avons-nous réalisé le dosage séparé des deux bilirubines, directe et indirecte, suivant la *méthode de* VARELA FUENTES *et* RECARTE [287]. Ces auteurs se basent sur la propriété de la bilirubine indirecte d'être extractible par le chloroforme. Ils peuvent ainsi, après séparation de la bilirubine indirecte, doser la bilirubine directe restante; mais ils font appel à des lectures colorimétriques au moyen de la solution standard de sulfate de cobalt de H. VAN DEN BERGH. Pour nous mettre à l'abri des critiques que l'on adresse d'une manière générale aux méthodes colorimétriques, nous avons légèrement modifié la technique des auteurs sud-américains, en particulier nous avons effectué nos mesures à l'aide de l'électrophotomètre de MEUNIER, préalablement étalonné avec une bilirubine pure.

---

(*) Ce diazo-réactif est celui proposé par H. VAN DEN BERGH. Il se prépare extemporanément en mélangeant 10 cm³ de la solution A et 0,3 cm³ de la solution B.

| | | |
|---|---|---|
| *Solution A* | Acide sulfanilique | 1 g. |
| | Acide chlorhydrique à 25 p. 100 | 15 cm³ |
| | Eau distillée | Q. S. p. 1.000 cm³ |
| *Solution B* | Nitrite de sodium | 0,5 g. |
| | Eau distillée | 100 cm³ |

On place dans un tube à centrifuger, portant un trait à 10 cm³, 1 cm³ de sérum et 2 cm³ de sulfate de sodium à 12 p. 100. On ajoute 5 cm³ de chloroforme, on agite, puis on centrifuge. On aspire alors le chloroforme formant la phase inférieure. On épuise ainsi plusieurs fois au chloroforme. Finalement, on évapore rapidement ce solvant et on traite le résidu par 1 cm³ de chloroforme, 8,5 cm³ d'alcool à 96° et 0,5 cm³ de réactif diazo frais, soit au total 10 cm³ de liquide qui se colore en rose et dont on mesure, au bout de cinq minutes, la densité optique à l'électrophotomètre Meunier. On détermine ainsi la bilirubine indirecte. Pour le dosage de la bilirubine directe, on ajoute sur le liquide restant dans le tube à centrifuger 0,5 cm³ de diazo-réactif; on agite puis laisse reposer quelques minutes. On complète alors le volume jusqu'à 10 cm³ avec de l'alcool à 96° et on agite. En filtrant, on obtient un liquide rouge transparent, correspondant à une dilution du sérum au 1/10e.

Pour opérer les dosages, nous avons étalonné une fois pour toutes notre électrophotomètre, en pratiquant la diazo-réaction sur des quantités croissantes de bilirubine pure. Nous avons employé les mêmes proportions de solvants que celles indiquées précédemment pour avoir une quantité de liquide finale de 10 cm³ et nous avons fait nos lectures sous écran vert (5.200 Angströms).

### 6° Dosage des sels biliaires

J. Cottet [74] a, dans sa thèse, passé en revue toutes les méthodes anciennes et modernes, de dosage des sels biliaires; nous renvoyons le lecteur que cette question intéresserait à cette très consciencieuse monographie.

Qui ne connaît la réaction de Pettenkoffer [232] faisant intervenir le saccharose et l'acide sulfurique ? Mais si cette réaction est très sensible lorsqu'on opère sur des sels biliaires purs, elle l'est malheureusement beaucoup moins dans le sérum où elle est gênée par la présence des substances

organiques; d'autre part, elle n'est pas absolument spécifique. Aussi, trouve-t-on dans la littérature de nombreuses méthodes où la réaction de Pettenkoffer est appliquée après des tentatives d'extraction plus ou moins compliquées [148, 5, 155, 223], ou bien est modifiée par l'introduction d'un réactif différent. C'est ainsi que Gilbert [122] a préconisé la réaction furfurol-sulfurique, utilisée également par Bariety [19], Coquelet [73]; Herzfeld et Hœmmerli [143] emploient le furfurol et l'acide phosphorique; Chabrol et Charonnat [59], Abé [1] ont mis au point la réaction phospho-vanillique.

Nous avons utilisé la *réaction furfurol-sulfurique* chaque fois que nous avons voulu mettre en évidence la présence de sels biliaires dans le sérum sanguin. Nous avons versé quelques $cm^3$ de sérum dans de l'alcool et avons porté au bain-marie bouillant, en renouvelant l'alcool, pendant cinq minutes (destruction des cénapses protéides-sels biliaires). Puis on filtre à chaud et on évapore le filtrat. Le résidu est repris par 5 $cm^3$ d'acide sulfurique au 1/2 et on ajoute une goutte d'une solution aqueuse de furfurol à 1 p. 100. En portant au bain-marie à 60° pendant quelques minutes, on voit apparaître une coloration rosée.

Pour doser les sels biliaires, nous avons utilisé une technique basée sur la *réaction phospho-vanillique.*

Elle consiste à verser, goutte à goutte, 4 $cm^3$ de sérum dans 36 $cm^3$ d'alcool à 90°. On filtre et on évapore lentement 20 $cm^3$ du mélange. Le résidu sec est repris par 8 $cm^3$ d'acide phosphorique à 85 p. 100 et l'on délaye longuement. On place dans un tube à essai 2 $cm^3$ de la solution obtenue et 2 $cm^3$ d'acide phosphorique, et on porte au bain-marie bouillant pendant deux minutes. On refroidit alors sous courant d'eau et on ajoute 1 $cm^3$ de solution alcoolo-aqueuse de vanilline à 0,6 p. 100. On agite. Il se développe une coloration rose que Chabrol et Charonnat conseillent de comparer, au bout de huit minutes, avec une gamme d'étalons de phosphate de cobalt. Mais nous avons préféré

faire nos lectures à l'électrophotomètre, avec écran vert (4.900 Angströms), et nous avons constaté que la teinte passait par un maximun à la cinquième minute pour s'atténuer très rapidement. Nous avons effectué la réaction sur des quantités données de cholalate de sodium pour établir la courbe d'étalonnage de l'appareil.

Cette technique, qui est couramment utilisée en clinique, où elle donne d'ailleurs des résultats suffisants, ne permet pas le dosage parfait des sels biliaires; mais nous reviendrons sur ce point dans notre étude expérimentale.

## III. — OPÉRATIONS DIVERSES

### 1° Délipidation des protéides sans dénaturation

Nous avons eu, au cours de notre travail, à comparer les propriétés respectives des sérums normaux et de sérums préalablement délipidés.

Pour arriver à ce résultat, nous avons eu recours à la méthode de Piettre et Adnot [233, 3] modifiée par Saïas [246].

On refroidit à 0°, dans une tube à centrifuger, le sérum (ou la solution protéidique) et on le traite trois fois par de l'acétone anhydre à — 5°, puis deux fois par de l'éther anhydre également refroidi; enfin, on l'épuise par de l'éther à la température ordinaire. On chasse les vapeurs d'éther retenues dans le précipité, par un courant d'azote. Les protéides sériques ainsi traités se redissolvent parfaitement dans l'eau.

Cette technique de délipidation est beaucoup plus rapide, mais moins complète que celle de Hardy et Gardiner [137] puisqu'elle n'enlève que 80 p. 100 environ des lipides fixés. Néanmoins, elle a déjà permis d'intéressantes réalisations.

### 2° Dialyse

Nous avons, pour purifier nos sérums, par élimination des sels, préparé nous-même des dialyseurs de collodion, suivant la technique très bien exposée dans les thèses de Duboy [85], Battut [21], Pérez [229].

# TROISIÈME PARTIE

# RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

## CHAPITRE PREMIER

## LE POUVOIR ADSORBANT DES PROTÉIDES VIS-A-VIS DES SELS BILIAIRES

En lisant, dans la première partie de notre travail, l'état actuel de nos connaissances sur les ictères, on s'aperçoit rapidement que la question des sels biliaires et de leur métabolisme présente encore de multiples inconnues.

La traversée des sels biliaires dans le système circulatoire, chez les malades présentant de la cholémie saline, a fait l'objet d'assez peu de recherches; elle nous a suggéré certaines réflexions, qui nous ont elles-mêmes conduit aux recherches expérimentales exposées dans ce chapitre.

On ne peut pas admettre que les sels biliaires se trouvent dans le sérum sanguin à l'état libre car, s'il en était ainsi, une hémolyse fatale ne tarderait pas à apparaître.

Cette réflexion a conduit Lecomte du Noüy [170] à effectuer des recherches, que nous avons décrites dans la seconde partie de notre travail, et à admettre que les sels biliaires, chez les malades présentant de la cholémie saline, étaient adsorbés sur les protéides et avaient, de ce fait, perdu leurs propriétés tensioactives et hémolytiques.

Au cours de ses recherches, Lecomte du Noüy a montré que la quantité de sel biliaire susceptible d'être adsorbée par les protéides d'un sérum normal varie entre 10 et 100 mg. par litre (valeurs limites). De notre côté, nous avons effectué quelques mesures qui seront exposées plus loin, et qui nous ont donné des chiffres compris entre 12 et 36 mg. par litre.

Lorsque l'on transpose ces chiffres dans le domaine pathologique, on est frappé par le fait que les quantités de sel biliaire susceptibles d'être fixées par un sérum normal sont notablement inférieures à celles que l'on peut trouver dans le sérum de certains ictériques (80 mg. [170] à 100 mg. [50] et plus [270, 103] par litre de sérum).

Nous avons cherché à expliquer ce phénomène. Nous avons tout d'abord supposé que, dans les complexes protéides-sels biliaires, les deux constituants sont unis par des liaisons physiques du type de celles que nous avons décrites à propos de l'union des lipides et des protéides dans le sérum sanguin. S'il en est ainsi, la quantité de sel biliaire susceptible d'être adsorbée par un protéide est fonction de la surface de ce protéide.

Or, si cette surface est partiellement occupée, comme c'est le cas pour les protéides sériques qui, on le sait, existent pour la plupart à l'état de cénapses lipido-protéidiques [188] ou glucido-protéidiques (polycomponents [240]), la quantité de sel biliaire adsorbable se trouve de ce fait inférieure à celle qui aurait été fixée par le protéide à l'état libre.

Nous nous sommes demandé si cette conception correspondait à la réalité, autrement dit si un protéide à l'état libre pouvait adsorber plus de sel biliaire qu'un protéide à l'état de cénapse lipido-protéidique (*).

Pour résoudre ce problème, nous avons déterminé (à

(*) On aurait pu admettre à priori le point de vue inverse, à savoir que la surface d'adsorption protéide + lipide soit plus grande que celle du protéide seul.

l'aide de la technique décrite dans notre seconde partie) le poids maximum de sel biliaire que peut fixer un sérum, délipidé et non délipidé (*). Nous verrons que nos résultats confirment l'hypothèse que nous avions échaffaudée préalablement.

Auparavant, nous exposerons quelques-uns des résultats que nous avons obtenus, concernant la quantité de sel biliaire susceptible d'être fixée par divers sérums. Comme le fait Lecomte du Noüy, nous avons opéré sur des sérums dilués au cinquième ou au dixième.

## A. — POUVOIR ADSORBANT DE QUELQUES SÉRUMS

**Première expérience.** — Sérum de Cheval normal.

On opère sur 20 cm³ d'une solution au dixième de ce sérum (dans l'eau physiologique). On mesure tout de suite la valeur de la tension superficielle qui, comme l'a signalé Lecomte du Noüy, commence tout d'abord par décroître, puis se stabilise (tableau I, colonne 1) ; on dissout alors dans le sérum 0,05 cm³ d'une solution de cholalate de sodium à 0,1 p. 100 (soit 0,05 mg.). La tension superficielle s'abaisse brusquement, puis remonte en dépassant même la valeur trouvée pour la tension superficielle du sérum et, finalement, elle se stabilise au chiffre trouvé pour le sérum seul (colonne 2) ; on peut conclure que les sels biliaires ont été adsorbés par les protéides sériques.

On ajoute ensuite à la solution 0,025 cm³ de la solution à 0,1 p. 100 de sel biliaire et on s'aperçoit alors que la tension superficielle se stabilise à un taux inférieur à celle du sérum (colonne 3).

L'addition d'une nouvelle goutte de solution de sel biliaire provoque alors une diminution marquée de la tension superficielle (voir tableau I, page suivante).

---

(*) Il importe peu, au cours de la délipidation, que certaines substances sériques non protéidiques se trouvent éliminées; on sait [153] qu'elles ne jouent aucun rôle dans la tension superficielle d'un sérum.

TABLEAU I

| COLONNE 1 | | COLONNE 2 | | COLONNE 3 | |
|---|---|---|---|---|---|
| TEMPS (minutes) | T. S. (dynes/cm.) | TEMPS | T. S. | TEMPS | T. S. |
| 0 | 57,5 | 0 | 56,25 | 0 | 56,25 |
| 2 | 57 » | 1/2 | 55,37 | 1/2 | 55,6 |
| 4 | 56,6 | 1 | 55,75 | 1 | 56,12 |
| 6 | 56,5 | 3 | 56,5 | 2 | 56,45 |
| 10 | 56,25 | 5 | 57,4 | 4 | 56,3 |
| 12 | 56,25 | 8 | 56,95 | 8 | 56,1 |
| | | 10 | 56,5 | 10 | 55,9 |
| | | 15 | 56,25 | | |
| | | 18 | 56,25 | | |

A l'aide d'un simple calcul, nous pouvons conclure que ce sérum peut fixer au moins 25 mg. de cholalate de sodium par litre.

**Deuxième expérience.** — Sérum de Cheval antidiphtérique.

Nous utilisons le mode opératoire décrit dans la précédente expérience (voir tableau II ci-contre) (*).

Nos résultats montrent que la troisième dose de sel biliaire ajoutée provoque une diminution permanente de la tension superficielle; une quatrième dose, non mentionnée ici, amène une diminution plus marquée encore.

Après la seconde dose (0,048 mg.), les sels biliaires ne se fixent plus sur les protéides.

Résultat : 24 mg. au moins de sels biliaires fixés par litre de sérum.

(*) On ne s'étonnera pas du premier chiffre de T. S. des colonnes 3 et 4 différents de ceux des colonnes 1 et 2, le moindre mouvement du liquide modifiant la T. S.; cela n'a d'ailleurs aucune influence sur la T. S. terminale.

TABLEAU II

| COLONNE 1 — Stabilisation de la tension superficielle du sérum | | COLONNE 2 — Addition de 0,024 mg. de cholalate de sodium | | COLONNE 3 — Addition de 0,048 mg. de cholalate de sodium | | COLONNE 4 — Addition de 0,072 mg. de cholalate de sodium | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TEMPS | T. S. | TEMPS | T. S. | TEMPS | T. S. | TEMPS | T. S. |
| 0 | 53 » | 0 | 49 » | 0 | 52,4 | 0 | 52 » |
| 2 | 51,8 | 1/2 | 48,25 | 2 | 50,8 | 2 | 50,5 |
| 4 | 50,75 | 1 | 48,87 | 4 | 49,75 | 4 | 49,75 |
| 6 | 50 » | 4 | 49,3 | 8 | 49,3 | 6 | 49,25 |
| 8 | 49,55 | 6 | 49,12 | 12 | 49 » | 8 | 48,7 |
| 10 | 49,2 | 10 | 49 » | 15 | 49 » | 10 | 48,2 |
| 14 | 49 » | 12 | 49 » | | | | |

**Troisième expérience.** — Sérum d'Homme normal. On opère comme précédemment.

TABLEAU III

| COLONNE 1 — Stabilisation de la tension superficielle du sérum | | COLONNE 2 — Addition de 0,048 mg. de cholalate de sodium | | COLONNE 3 — Addition de 0,072 mg. de cholalate de sodium | | COLONNE 4 — Addition de 0,096 mg. de cholalate de sodium | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TEMPS | T. S. | TEMPS | T. S. | TEMPS | T. S. | TEMPS | T. S. |
| 0 | 51,1 | 0 | 50,87 | 0 | 50,75 | 0 | 50,4 |
| 4 | 49,75 | 2 | 50,5 | 3 | 50,35 | 3 | 49,75 |
| 8 | 49,12 | 4 | 49,8 | 6 | 49,7 | 5 | 49,25 |
| 12 | 49 » | 8 | 49,3 | 8 | 49,35 | 8 | 48,82 |
| 15 | 49 » | 15 | 49 » | 12 | 49,12 | 12 | 48,5 |
| | | 18 | 49 » | 15 | 49 » | | |
| | | | | 18 | 49 » | | |

On constate donc une baisse de la tension superficielle dès l'addition de la troisième dose (colonne n° 4). On en déduit la quantité de sel biliaire fixée par le sérum : 36 mg. au moins par litre.

Ces résultats et ceux qui vont suivre (portant sur les sérums normaux, non délipidés) montrent que les quantités de sels biliaires susceptibles d'être fixées par un sérum normal sont toutes du même ordre de grandeur.

## B. — COMPARAISON ENTRE LE POUVOIR ADSORBANT D'UN SÉRUM : 1° NON DÉLIPIDÉ ; 2° DÉLIPIDÉ

**Première expérience.** — Sérum de Cheval antidiphtérique (sérum S. A. D. 1).

### a) *Sérum non délipidé*

On utilise la solution au dixième et l'on opère exactement comme dans les expériences précédentes.

Dans ces nouveaux essais, nous ne donnerons plus, comme précédemment, tous les chiffres de tension superficielle que nous avons obtenus; nous nous contenterons simplement d'indiquer la tension superficielle du sérum dilué (après stabilisation), puis la tension superficielle terminale après chaque addition de sel biliaire.

Voici nos résultats :

TABLEAU IV

| Poids de sel biliaire ajouté | Tension superficielle mesurée |
|---|---|
| 0 | 56,25 dynes/cm. |
| 0,024 mg. | 56,25 — |
| 0,048 — | 56,12 — |
| 0,072 — | baisse très nette |

Résultat : ce sérum adsorbe au moins 12 mg. par litre.

b) *Sérum délipidé*

TABLEAU V

| Poids de sel biliaire ajouté | Tension superficielle mesurée |
|---|---|
| 0 | 48,00 dynes/cm. |
| 0,48 mg. | 48,00 — |
| 0,96 — | 48,05 — |
| 1,44 — | 48,00 — |
| 1,92 — | 48,10 — |
| 2,40 — | 48,00 — |
| 2,64 — | 47,95 — |
| 2,88 — | 47,65 — |
| 3,12 — | baisse très nette |

Le sérum délipidé a donc fixé 2,64 mg. au moins de sel biliaire, ce qui correspond à : 1,32 g. au moins par litre.

Le sérum délipidé adsorbe donc cent dix fois plus de sel biliaire que le même sérum non délipidé.

Cette première expérience corrobore l'hypothèse que nous avions émise.

D'autres expériences vont confirmer ce premier essai.

**Deuxième expérience.** — Sérum de Cheval normal (sérum S. C. 1).

Nous avons opéré, dans cet essai, sur 10 cm³ d'une solution au dixième dans l'eau physiologique.

Voici les résultats que nous avons obtenus pour le sérum normal et pour le sérum délipidé (tableaux VI et VII, voir page suivante).

Le sérum normal a donc adsorbé au moins 24 mg. et le sérum délipidé 504 mg. de sels biliaires par litre, soit vingt et une fois plus.

TABLEAU VI

*(sérum normal)*

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 56,0 dynes/cm. |
| 0,024 mg. | 56,0 — |
| 0,048 — | 55,7 — |
| 0,072 — | baisse nette |

TABLEAU VII

*(sérum délipidé)*

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 48,65 dynes/cm. |
| 0,240 mg. | 48,70 — |
| 0,480 — | 48,60 — |
| 0,504 — | 48,70 — |
| 0,528 — | 48,25 — |
| 0,552 — | baisse très nette |

**Troisième expérience.** — Sérum d'Homme normal (sérum S. H. 1).

On opère avec une solution au dixième.

Voici nos résultats (tableaux VIII et IX).

TABLEAU VIII

*(sérum normal)*

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 51,35 dynes/cm. |
| 0,0096 mg. | 51,40 — |
| 0,0144 — | 51,37 — |
| 0,0168 — | 50,30 — |
| 0,0192 — | baisse nette |

TABLEAU IX

*(sérum délipidé)*

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 51,35 dynes/cm. |
| 0,144 mg. | 51,35 — |
| 0,1488 — | 51,37 — |
| 0,1536 — | 51,35 — |
| 0,1560 — | 51,05 — |

Le sérum normal a adsorbé au moins 14,4 mg. et le sérum délipidé 153,6 mg. de sels biliaires par litre, soit dix fois plus.

**Quatrième expérience.** — Sérum de Cheval normal (sérum S. C. 2).

Utilisé en solution au cinquième.

Résultats (tableaux X et XI).

TABLEAU X

*(sérum normal)*

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 54,25 dynes/cm. |
| 0,012 mg. | 54,27 — |
| 0,024 — | 54,25 — |
| 0,036 — | 54,25 — |
| 0,048 — | 53,70 — |
| 0,060 — | baisse très nette |

TABLEAU XI

*(sérum délipidé)*

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 51,75 dynes/cm. |
| 0,360 mg. | 51,80 — |
| 0,720 — | 51,75 — |
| 0,840 — | 51,75 — |
| 0,864 — | 51,70 — |
| 0,888 — | 51,05 — |

Le sérum normal a adsorbé au moins 18 mg. et le sérum délipidé 432 mg. de sels biliaires par litre, soit vingt-quatre fois plus.

**Cinquième expérience.** — Sérum de Cheval anti-diphtérique (sérum S. A. D. 2).

Même mode opératoire que précédemment.

Résultats (tableaux XII et XIII).

TABLEAU XII

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 51,55 dynes/cm. |
| 0,012 mg. | 51,57 — |
| 0,024 — | 51,55 — |
| 0,036 — | 50,90 — |
| 0,048 — | baisse nette |

TABLEAU XIII

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 49,80 dynes/cm. |
| 0,360 mg. | 49,80 — |
| 0,600 — | 49,82 — |
| 0,636 — | 49,80 — |
| 0,660 — | 49,78 — |
| 0,672 — | 49,10 — |

Le sérum normal a adsorbé au moins 12 mg. et le sérum délipidé 330 mg. de sels biliaires par litre, soit vingt-sept fois plus.

**Sixième expérience.** — Sérum de Cheval normal (sérum S. C. 3).

Même mode opératoire.

Résultats (tableaux XIV et XV).

TABLEAU XIV

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 52,15 dynes/cm. |
| 0,012 mg. | 52,15 — |
| 0,024 — | 52,17 — |
| 0,036 — | 52,12 — |
| 0,048 — | 51,70 — |
| 0,060 — | 51,20 — |

TABLEAU XV

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 49,80 dynes/cm. |
| 0,360 mg. | 49,80 — |
| 0,720 — | 49,85 — |
| 1,080 — | 49,80 — |
| 1,320 — | 49,80 — |
| 1,332 — | 49,75 — |
| 1,344 — | 49,12 — |

Le sérum normal a adsorbé au moins 18 mg. et le sérum délipidé 666 mg. de sels biliaires par litre, soit trente-sept fois plus.

**Septième expérience.** — Sérum d'Homme normal (sérum S. H. 2).

Même mode opératoire.

Résultats (tableaux XVI et XVII, ci-contre).

Le sérum normal a adsorbé au moins 24 mg. et le sérum délipidé 528 mg. de sels biliaires par litre, soit vingt-deux fois plus.

TABLEAU XVI

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 52,35 dynes/cm. |
| 0,024 mg. | 52,35 — |
| 0,036 — | 52,37 — |
| 0,048 — | 52,32 — |
| 0,060 — | 51,80 — |
| 0,072 — | 51,40 — |

TABLEAU XVII

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 50,75 dynes/cm. |
| 0,360 mg. | 50,75 — |
| 0,720 — | 50,77 — |
| 0,960 — | 50,72 — |
| 1,008 — | 50,75 — |
| 1,032 — | 50,80 — |
| 1,056 — | 50,70 — |
| 1,068 — | 50,20 — |
| 1,080 — | 49,90 — |

**Huitième expérience.** — Sérum de Cheval normal (sérum S. C. 4).

Même mode opératoire.

Résultats (tableaux XVIII et XIX).

TABLEAU XVIII

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 51,65 dynes/cm. |
| 0,024 mg. | 51,65 — |
| 0,048 — | 51,67 — |
| 0,060 — | 51,65 — |
| 0,072 — | 51,10 — |
| 0,084 — | baisse nette |

TABLEAU XIX

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 49,75 dynes/cm. |
| 0,360 mg. | 49,75 — |
| 0,720 — | 49,72 — |
| 1,080 — | 49,75 — |
| 1,320 — | 49,77 — |
| 1,344 — | 49,75 — |
| 1,368 — | 49,72 — |
| 1,380 — | 49,35 — |
| 1,392 — | 48,80 — |

Le sérum normal a adsorbé au moins 30 mg. et le sérum

délipidé 684 mg. de sels biliaires par litre, soit vingt-trois fois plus.

**Neuvième expérience.** — Sérum de Cheval normal (sérum S. C. 5).

Même mode opératoire.

Résultats (tableaux XX et XXI).

TABLEAU XX

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 52,65 dynes/cm. |
| 0,024 mg. | 52,67 — |
| 0,036 — | 52,65 — |
| 0,048 — | 52,62 — |
| 0,060 — | 52,30 — |
| 0,072 — | 51,90 — |

TABLEAU XXI

| Poids de sel biliaire | T. S. mesurée |
|---|---|
| 0 | 49,40 dynes/cm. |
| 0,360 mg. | 49,45 — |
| 0,720 — | 49,42 — |
| 1,080 — | 49,40 — |
| 1,200 — | 49,40 — |
| 1,224 — | 49,42 — |
| 1,248 — | 49,40 — |
| 1,260 — | 49,37 — |
| 1,272 — | 48,70 — |

Le sérum normal a adsorbé au moins 24 mg. et le sérum délipidé 630 mg. de sels biliaires par litre, soit vingt-six fois plus.

Nous ne saurions accorder à ces chiffres une valeur trop absolue; il ne faut considérer dans nos résultats que la différence fort nette qui existe entre les quantités de sels biliaires adsorbables par un sérum normal et celles que peut adsorber le même sérum une fois délipidé.

REMARQUE. — Malgré la netteté de ces résultats, montrant qu'un sérum délipidé a, vis-à-vis des sels biliaires, une capacité d'adsorption très notablement plus élevée

que le même sérum non délipidé, nous avons cherché à confirmer leur exactitude.

Nous avons alors, dans une nouvelle série d'expériences, essayé de montrer qu'un mélange sérum non délipidé-sérum délipidé adsorbait d'autant plus de sels biliaires qu'il était moins riche en lipides.

Pour cela, nous avons mélangé en proportions diverses un sérum non délipidé et le même sérum délipidé, et nous avons mesuré pour chaque mélange la capacité d'adsorption vis-à-vis des sels biliaires.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

**Première expérience.** — Effectuée avec des sérums dilués au dixième.

TABLEAU XXII

| Pourcentage de sérum délipidé | Poids de sel biliaire adsorbé (ramené à 1 litre de sérum) |
|---|---|
| 0 | 14 mg. |
| 20 | 26 — |
| 40 | 48 — |
| 60 | 81 — |
| 80 | 113 — |
| 100 | 154 — |

**Deuxième expérience.** — Effectuée avec des sérums dilués au cinquième (voir tableau XXIII, page 106).

**Troisième expérience.** — Effectuée avec des sérums dilués au cinquième (voir tableau XXIV, page 106).

**Quatrième expérience.** — Effectuée avec des sérums dilués au cinquième (voir tableau XXV, page 106).

TABLEAU XXIII

| Pourcentage de sérum délipidé | Poids de sel biliaire adsorbé (ramené à 1 litre de sérum) |
|---|---|
| 0 | 18 mg. |
| 25 | 107 — |
| 50 | 190 — |
| 75 | 280 — |
| 100 | 432 — |

TABLEAU XXIV

| Pourcentage de sérum délipidé | Poids de sel biliaire adsorbé (ramené à 1 litre de sérum) |
|---|---|
| 0 | 12 mg. |
| 20 | 65 — |
| 50 | 131 — |
| 80 | 226 — |
| 100 | 327 — |

TABLEAU XXV

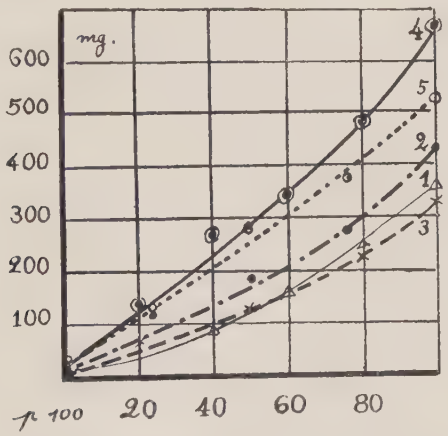
| Pourcentage de sérum délipidé | Poids de sel biliaire adsorbé (ramené à 1 litre de sérum) |
|---|---|
| 0 | 18 mg. |
| 20 | 143 — |
| 40 | 273 — |
| 60 | 345 — |
| 80 | 482 — |
| 100 | 666 — |

**Cinquième expérience.** — Effectuée avec des sérums dilués au cinquième.

TABLEAU XXVI

| Pourcentage de sérum délipidé | Poids de sel biliaire adsorbé (ramené à 1 litre de sérum) |
|---|---|
| 0 | 24 mg. |
| 25 | 131 — |
| 50 | 274 — |
| 75 | 372 — |
| 100 | 524 — |

Nous pouvons schématiser nos résultats par des courbes qui montrent effectivement que moins un sérum est riche en lipides, plus il adsorbe de sels biliaires.




Courbes représentatives des variations du poids de sels biliaires fixés en fonction de la quantité de sérum délipidé présente dans le mélange sérum normal-sérum délipidé.

Ceci constitue un argument en faveur de la nature physi-

que des liaisons unissant les lipides et les protéides dans le sérum sanguin.

De tous ces essais, il ressort qu'un sérum délipidé, à la concentration à laquelle nous avons opéré, peut adsorber des quantités de sels biliaires considérablement plus élevées que le même sérum non délipidé. Si l'on admet que les résultats obtenus avec le sérum dilué sont transposables au sérum normal (*), on peut penser que, dans le sérum des malades présentant de la cholémie saline, les sels biliaires occupent une importante place sur la surface des protéides. Or, nous avons vu que, chez ces malades, il existe la plupart du temps une hyperlipémie très appréciable. Comment expliquer alors la fixation d'abondantes quantités de lipides sur les protéides, si l'on admet que la surface de ces derniers est déjà occupée en grande partie ?

Ceci nous amène à penser que, dans le système lipido-protéidique des malades atteints de cholémie saline, les sels biliaires doivent constituer le trait d'union entre une grande partie des lipides et les protéides.

Mais alors, s'il en est ainsi, le système lipido-protéidique de ces malades doit présenter une stabilité toute différente de celui des sérums normaux.

Il en est bien ainsi et, comme nous l'avons signalé précédemment, Tayeau [272] a pu montrer que, chez les malades atteints d'ictère par rétention, la stabilité du système lipido-protéidique se montrait très peu marquée.

Nous avons désiré poursuivre les recherches de Tayeau dans le domaine clinique en étendant les résultats de cet auteur à divers sérums de malades présentant de la cholémie saline.

Nos observations cliniques, l'étude des sérums prélevés, l'interprétation des phénomènes font l'objet du second chapitre de notre étude expérimentale.

---

(*) Des recherches actuellement en cours (Blanquet et Tayeau) nous renseigneront sans doute sur la possibilité de cette transposition.

## CHAPITRE II

# L'ÉTAT DES LIPIDES ET DU CHOLESTÉROL DANS LE SÉRUM DES MALADES ATTEINTS DE CHOLÉMIE SALINE.

Les expériences décrites dans le précédent chapitre nous ont permis de trouver une explication à l'observation faite par Tayeau [272], concernant la labilité des liaisons lipides-protéides dans le sérum des malades atteints d'ictère par rétention.

Si, comme nous le pensons, l'instabilité des lipides dans le sérum de ces malades est due à la cholémie saline, nous devons observer un phénomène identique dans les diverses affections au cours desquelles on observe une telle cholémie.

Nous avons cherché à le savoir et nous avons étudié des sérums de malades présentant de la cholémie saline.

Nos observations cliniques et nos études biologiques, nos considérations sur les résultats trouvés et enfin nos conceptions d'ordre général basées sur ces résultats font l'objet du présent chapitre.

## I. — OBSERVATIONS CLINIQUES ET ÉTUDES BIOLOGIQUES

### Malade n° 1

*Ictère par rétention*

M^me^ P..., soixante-dix-huit ans.

L'observation clinique n'a pas pu être prise, la malade étant décédée vingt-quatre heures après son admission à l'hôpital.

Etude sur le sérum de la malade

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de Chabrol, Charonnat, Cottet et Blonde : négative.

*b)* Technique de Pettenkoffer : positive.

*Bilirubine* (méthode de l'anneau-limite de Chabrol) : 275 mg. par litre.

*Protéides totaux :* 58,92 g. par litre,
dont : globulines ..... 36,27 g. par litre,
albumines ..... 22,65 g. —

*Lipides totaux :* 9,627 g. par litre,
dont ..... 6,28 g. extractibles par l'éther,
et ..... 3,347 g. non extractibles par l'éther.

*Cholestérol total :* 2,110 g. par litre,
dont ..... 1,735 g. extractibles par l'éther,
et ..... 0,375 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 69 mg. par litre,
dont ..... 21 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 48 mg. non extractibles.

## Malade n° 2

*Ictère par rétention (néo probable)*

M. D..., soixante-six ans, a vu apparaître, après un excès alimentaire, un ictère progressif qui est devenu rapidement jaune intense. En même temps, étaient survenues des douleurs gastriques, s'accompagnant d'anorexie élective pour la viande.

Le malade a présenté, il y a une vingtaine d'années, des coliques hépatiques, mais il n'en a pas souffert depuis.

A l'examen, on se trouve en présence d'un sujet amaigri, au teint jaune verdâtre.

Les urines sont rares et foncées.

Les selles sont totalement décolorées.

Le foie déborde légèrement les fausses côtes et on sent sous son bord inférieur une masse grosse comme une noix. La rate n'est pas percutable.

L'examen des selles a montré des fibres musculaires nombreuses et des globules de graisse.

ETUDE SUR LE SÉRUM DU MALADE

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de CHABROL : négative.

*b)* Technique de PETTENKOFFER : positive.

*Bilirubine* totale (diazo-réaction limite) : 170 mg. par litre.

*Protéides totaux :* 62,05 g. par litre,
dont : globulines ..... 36,25 g. par litre,
albumines ..... 25,80 g. —

*Lipides totaux :* 8,28 g. par litre,
dont ..... 4,03 g. extractibles par l'éther,
et ..... 4,25 g. non extractibles par l'éther.

*Cholestérol total :* 2,25 g. par litre,
dont ..... 1,53 g. extractibles par l'éther,
et ..... 0,72 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 118,7 mg. par litre,
dont ..... 34,7 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 84,0 mg. non extractibles.

## Malade n° 3

*Ictère par rétention (néo)*

M. X..., soixante-douze ans, a présenté, au mois de novembre 1945, des troubles digestifs : anorexie, digestions pénibles.

Au mois de janvier 1946, s'est installé, insidieusement, un ictère qui n'a cessé de progresser.

Le malade a considérablement maigri.

A l'examen, on constate le teint vert-olivâtre du malade, avec lésions de grattage.

Le foie est normal, non douloureux. Il n'y a pas d'ascite, ni de tumeur abdominale palpable.

Les urines sont très foncées, contenant des sels et des pigments biliaires.

Les selles sont décolorées.

Etude sur le sérum du malade

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de Chabrol : négative.

*b)* Réaction de Pettenkoffer : fortement positive.

*Bilirubine* (technique de Varela Fuentes et Recarte) :

Bilirubine indirecte ..... 40 mg. par litre;

— directe ..... 520 mg. —

*Protéides totaux :* »

*Lipides totaux :* 39,81 g. par litre,

dont ..... 38,46 g. extractibles par l'éther,

et ..... 1,35 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 8,758 g. par litre,

dont ..... 8,65 g. extractibles par l'éther,

et ..... 0,108 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 482 mg. par litre,

dont ..... 448 mg. extractibles par l'éther,

et ..... 34 mg. non extractibles.

## Malade n° 4

*Ictère par rétention (calcul du cholédoque)*

M^me^ X..., soixante-huit ans, présentant un passé lithiasique net, entre à l'hôpital parce qu'elle présente, depuis un mois, un ictère léger et variable, s'accompagnant, par périodes, de fièvre à 38°.

La malade a maigri de 6 kg. en deux mois.

La langue est saburrale.

Le foie est hyperthrophié, débordant de trois travers de doigts les fausses côtes. La palpation est douloureuse dans la région duodénale.

La radiographie ne montre pas de calculs visibles de la vésicule.

La malade est laissée au régime lacté, mais, l'ictère persistant au bout de deux mois, on intervient.

On trouve une vésicule petite, fibreuse et un cholédoque rempli d'une bile épaisse, visqueuse. On pratique une cholécystostomie et on voit la malade déjaunir progressivement dans les jours suivant l'opération.

### Etude sur le sérum de la malade

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de Chabrol : négative.

*b)* Réaction de Pettenkoffer : fortement positive.

*Bilirubine* (technique de Varela Fuentes) :

Bilirubine indirecte ..... 2,5 mg. par litre;

— directe ..... 148,5 mg. —

*Protéides totaux :* 61,5 g. par litre,

dont : globulines ..... 43,5 g.

albumines ..... 18,0 g.

*Lipides totaux :* 19,036 g. par litre,

dont ..... 16,503 g. extractibles par l'éther,

et ..... 2,533 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 4,074 g. par litre,

dont ..... 3,995 g. extractibles par l'éther,

et ..... 0,079 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 215,32 mg. par litre,

dont ..... 168,42 mg. extractibles par l'éther,

et ..... 46,9 mg. non extractibles.

## Malade n° 5

*Ictère lithiasique*

Mme P..., soixante-quinze ans, entre à l'hôpital pour un ictère évoluant depuis plusieurs mois, avec des poussées fébriles.

A l'examen, on se trouve en présence d'une malade très amaigrie, présentant un teint jaune clair des téguments.

Le foie est hypertrophié, légèrement douloureux; son bord inférieur est régulier.

La radiographie ne donne aucun résultat.

La malade décide, au bout de quinze jours, de rentrer chez elle.

### Etude sur le sérum de la malade

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de Chabrol : négative.

*b)* Réaction de Pettenkoffer : faiblement positive.

*Bilirubine :*

Bilirubine indirecte ..... 18 mg. par litre
— directe ..... 110 mg. —

*Protéides totaux :* 70,6 g. par litre,
dont : globulines ..... 49,8 g.
albumines ..... 20,8 g.

*Lipides totaux :* 8,76 g. par litre,
dont ..... 6,40 g. extractibles par l'éther,
et ..... 2,36 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 2,114 g. par litre,
dont ..... 2,058 g. extractibles par l'éther,
et ..... 0,056 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 72,3 mg. par litre,
dont ..... 33,8 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 38,5 mg. non extractibles.

## Malade n° 6

*Ictère par rétention (calcul du cholédoque)*

M. R..., soixante-seize ans, ayant des antécédents hépatiques, présente un ictère intermittent fébrile, avec décoloration également intermittente des selles.

Lorsque nous voyons le malade, il se présente avec un état général si mauvais que nous nous contentons de noter des signes d'hépatite secondaire.

D'ailleurs, quelques jours plus tard, le malade meurt.

L'autopsie montre une vésicule à paroi très épaissie, contenant une bouillie calculeuse et plusieurs calculs dans le cholédoque.

L'examen histologique donne les résultats suivants : « Sclérose des espaces de Kiernan, infiltrée d'éléments inflammatoires (lymphocytes) avec ébauche d'aspect d'une cirrhose annulaire. Travées hépatiques légèrement disloquées avec aspects dégénératifs en quelques points. Dans l'ensemble, lésions modérées, mais diffuses ».

Les examens du laboratoire avaient donné les résultats suivants :

| | |
|---|---|
| Test au thymol ..... | +, Dp = 90; |
| Cholinestérase ..... | 2,2; |
| Prothrombine ..... | 40 p. 100. |

Etude sur le sérum du malade

*Recherche des sels biliaires :*
Technique de Chabrol : 28 mg. par litre.

*Bilirubine :*

| | |
|---|---|
| Bilirubine indirecte ..... | 12 mg. par litre |
| — directe ..... | 140 mg. — |

*Protéides totaux :* 73 g. par litre,

| | |
|---|---|
| dont : globulines ..... | 42 g. |
| albumines ..... | 31 g. |

*Lipides totaux :* 19,648 g. par litre,
dont ..... 16,256 g. extractibles par l'éther,
et ..... 3,392 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 3,549 g. par litre,
dont ..... 3,46 g. extractibles par l'éther,
et ..... 0,089 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 92,4 mg. par litre,
dont ..... 64,0 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 38,4 mg. non extractibles.

## Malade n° 7

*Ictère par rétention (néo probable)*

M. X..., soixante-seize ans, a subi une agression avec coups, à la suite de laquelle il a présenté une coloration jaune intense des téguments avec teinte mastic des matières.

Mais la persistance des symptômes fait repousser le diagnostic d'ictère émotif d'abord porté.

L'ictère, en effet, loin de régresser, devient de plus en plus foncé, tendant vers une teinte olivâtre. En outre, le malade présente un dégoût marqué pour la viande, et se plaint de douleurs à l'épigastre.

Les urines, très foncées, se raréfient. Les selles restent décolorées.

A l'examen, le malade paraît très amaigri. Le foie ne paraît pas augmenté de volume.

Malheureusement, le malade a quitté l'hôpital avant qu'on ait pu pratiquer les examens nécessaires.

### Etude sur le sérum du malade

*Recherche des sels biliaires :*
Technique de Chabrol : 16 mg. par litre.

*Bilirubine :*
Bilirubine indirecte ..... 12 mg. par litre
— directe ..... 160 mg. —

*Protéides totaux :* 75,5 g. par litre,
dont : globulines ..... 33,5 g.
albumines ..... 42,0 g.

*Lipides totaux :* 22,75 g. par litre,
dont ..... 17,23 g. extractibles par l'éther,
et ..... 5,52 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 4,412 g. par litre,
dont ..... 4,255 g. extractibles par l'éther,
et ..... 0,157 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 62,5 mg. par litre,
dont ..... 32,0 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 30,5 mg. non extractibles.

## Malade n° 8

*Ictère lithiasique*

Mme C..., quarante ans, présente un ictère qui évolue depuis trois semaines par poussées fébriles et douloureuses.

Cette malade présente un passé lithiasique évident.

A l'examen, on note un ictère d'intensité moyenne, s'accompagnant d'un prurit intense et de décoloration des matières.

Le foie est augmenté de volume. La palpation réveille une douleur vive dans la région pancréatico-duodénale.

La radiographie montre la présence de calculs dans la vésicule.

Un mois après le début de l'ictère, survient une atténuation des symptômes : la teinte jaune des téguments s'estompe peu à peu, et la malade rentre chez elle.

Les examens du laboratoire avaient donné les résultats suivants :

Test au thymol ..... —, Dp = 19;
Cholinestérase ..... 3,65;
Prothrombine ..... 50 p. 100.

Etude sur le sérum de la malade

*Recherche des sels biliaires :*
*a)* Technique de Chabrol : négative.
*b)* Technique de Pettenkoffer : positive.

*Bilirubine :*
Bilirubine indirecte ..... 7,2 mg. par litre
— directe ..... 115,0 mg. —

*Protéides totaux :* 64,08 g. par litre,
dont : globulines ..... 28,61 g.
albumines ..... 35,47 g.

*Lipides totaux :* 23,27 g. par litre,
dont ..... 13,62 g. extractibles par l'éther,
et ..... 9,65 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 3,732 g. par litre,
dont ..... 3,275 g. extractibles par l'éther,
et ..... 0,457 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 126,8 mg. par litre,
dont ..... 83,0 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 43,8 mg. non extractibles.

## Malade n° 9

*Ictère catarrhal*

M. H..., trente-deux ans, a ressenti une légère céphalée dans l'après-midi du 25 février 1946. Il mangea le soir, mais sans appétit.

Le lendemain matin, ses camarades d'atelier lui firent remarquer qu'il était jaune. Il cessa son travail, se mit au lit.

Le 28 février, il entre à l'hôpital.

Il présente une teinte jaune foncé des téguments, avec des lésions de grattage. Pas de xanthopsie.

Le foie déborde légèrement les fausses côtes,

Le malade ne ressent pas de douleurs abdominales et ne présente pas de constipation.

Les urines sont abondantes, mais foncées, contenant des sels biliaires.

Les selles se décolorent quelques jours après l'entrée du malade.

La température est normale.

Le malade est mis au régime lacté.

Le 5 mars, les selles sont légèrement colorées, les urines moins foncées, sans sels ni pigments biliaires.

La teinte jaune des téguments s'éclaircit.

Le 10 mars, le malade quitte l'hôpital.

### Etude sur le sérum du malade

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de Chabrol : négative.

*b)* Technique de Pettenkoffer : positive.

*Bilirubine :*

Bilirubine indirecte ..... 8 mg. par litre
— directe ..... 107 mg. —

*Protéides totaux :* 79,8 g. par litre,
dont : globulines ..... 35,3 g.
albumines ..... 44,5 g.

*Lipides totaux :* 4,41 g. par litre,
dont ..... 3,14 g. extractibles par l'éther,
et ..... 1,27 g. non extractibles par l'éther.

*Cholestérol total :* 2,740 g. par litre,
dont ..... 2,70 g. extractibles par l'éther,
et ..... 0,040 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 140,3 mg. par litre,
dont ..... 77,6 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 62,7 mg. non extractibles.

## Malade n° 10

*Ictère catarrhal*

Mme M..., vingt et un ans, a présenté, à la suite d'une douche froide, des signes d'embarras gastrique : des nausées, de l'inappétence, s'accompagnant de fatigue générale. La température est alors montée à 38°.

Trois jours plus tard, les conjonctives se teintaient en jaune puis, très rapidement, l'ictère s'est généralisé aux téguments. La malade s'est alors plaint d'un prurit intense.

Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés.

Les urines, brun acajou, contiennent de la bilirubine; la réaction de Hay y est négative.

Les selles sont nettement décolorées.

La température est revenue à la normale.

L'ictère a persisté trois semaines. Puis les urines sont devenues plus abondantes et plus claires, tandis que les matières se recoloraient et que les téguments commençaient à déjaunir.

### Etude sur le sérum de la malade

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de Chabrol : négative.

*b)* Réaction de Pettenkoffer : faiblement positive.

*Bilirubine :*

Bilirubine indirecte ..... 4 mg. par litre
— directe ..... 125 mg. —

*Protéides totaux :* 78,6 g. par litre,
dont : globulines ..... 36,5 g.
albumines ..... 42,1 g.

*Lipides totaux :* 12,665 g. par litre,
dont ..... 6,455 g. extractibles par l'éther,
et ..... 6,210 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 2,770 g. par litre,
dont ..... 0,860 g. extractibles par l'éther,
et ..... 1,910 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 56,8 mg. par litre,
dont ..... 18,8 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 38,0 mg. non extractibles.

## Malade n° 11

*Ictère infectieux*

Mme M..., quarante-cinq ans, a commencé par présenter, le 17 novembre 1945, un eczéma siégeant sur les bras, la partie antéro-supérieure du thorax et la face. Puis les conjonctives et les téguments ont présenté une teinte jaune clair.

Dans le même temps, on notait la décoloration des matières et une couleur plus intense des urines.

Signalons l'apparition, le 26 novembre, d'une plaque d'érysipèle sur la joue gauche, avec température à 40° et céphalée, qui a incité le médecin traitant à adresser la malade à l'hôpital pour instituer un traitement par la pénicilline.

La malade est amaigrie. Elle présente un ictère jaune franc.

La langue est saburrale. Le foie est légèrement hypertrophié, non douloureux. La rate n'est pas décelable.

Le 12 décembre, la malade émet des urines abondantes, moins foncées. Les selles se recolorent.

Le 31, le teint s'éclaircit.

### Etude sur le sérum de la malade

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de Chabrol : négative.

*b)* Technique de Pettenkoffer : positive.

*Bilirubine* (méthode de l'anneau-limite de Chabrol) : 65,5 mg. par litre.

*Protéides totaux :* 68,7 g. par litre,
dont : globulines ..... 32,2 g.
albumines ..... 36,5 g.

*Lipides totaux :* 10,375 g. par litre,
dont ..... 1,125 g. extractibles par l'éther,
et ..... 9,250 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 1,620 g. par litre,
dont ..... 0,580 g. extractibles par l'éther,
et ..... 1,040 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 59 mg. par litre,
dont ..... 0 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 59 mg. non extractibles.

## Malade n° 12

*Ictère infectieux*

M. P..., vingt-trois ans, accuse, à la suite d'un repas copieux, des douleurs gastriques, avec vomissements alimentaires, puis bilieux. Il se plaint de céphalée, de courbatures, et sa température est de 38°8.

Quatre jours plus tard, on note un subictère débutant au niveau des conjonctives; le lendemain, l'ictère s'est généralisé.

A l'examen, le malade paraît légèrement abattu, anxieux. Son ictère est jaune franc.

Les selles qu'il a émises sont couleur mastic.

Le foie déborde légèrement les fausses côtes, mais n'est pas douloureux.

Les urines sont rares, foncées, contenant des sels et pigments biliaires.

La température oscille entre 38° et 39° pendant douze jours.

On met le malade au régime lacté et à l'uroformine.

Le dix-septième jour de la maladie, les urines deviennent plus claires, la température descend à 37°5, puis à 37° le jour suivant. La teinte ictérique régresse dans le même temps et le malade part à la campagne en convalescence.

### Etude sur le sérum du malade

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de Chabrol : négative.

*b)* Réaction de Pettenkoffer : faiblement positive.

*Bilirubine* (technique de Varela Fuentes et Recarte) :
Bilirubine indirecte ..... 10,0 mg. par litre
— directe ..... 187,5 mg. —

*Protéides totaux :* 72,8 g. par litre,
dont : globulines ..... 38,0 g.
albumines ..... 34,8 g.

*Lipides totaux :* 11,125 g. par litre,
dont ..... 7,350 g. extractibles par l'éther,
et ..... 3,775 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 1,239 g. par litre,
dont ..... 0,919 g. extractibles par l'éther,
et ..... 0,320 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 59,13 mg. par litre,
dont ..... 12,33 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 46,8 mg. non extractibles.

## Malade n° 13

*Ictère infectieux chez une spécifique en traitement par le bismuth*

Mme L..., quarante-six ans, spécifique régulièrement traitée par le Bivatol, s'est sentie fatiguée, a perdu l'appétit, sans présenter toutefois de vomissements. Deux jours plus tard, son entourage lui fait remarquer qu'elle est jaune. En même temps, ses urines se colorent fortement en rouge; à cette époque, la malade n'a pas observé ses selles.

C'est alors qu'elle entre à l'hôpital. Elle présente un ictère jaune franc, s'accompagnant de décoloration intermittente des matières et de prurit; pas de xanthopsie.

Le foie est légèrement hypertrophié; on ne note pas de splénomégalie.

La langue est sale.

La malade ne présente pas de température.

L'examen des urines montre l'absence des sels biliaires, et la présence d'urobiline.

L'examen du sang, pratiqué au laboratoire de l'hôpital, indique :

Urée ..... 0,20 g.;
Taux de prothrombine ..... 70 p. 100;
Cholinestérase ..... 1,20;
Test au thymol ..... +, 140.

Au bout de trois semaines, la malade a commencé à déjaunir; ses urines sont devenues plus abondantes et plus claires.

ETUDE SUR LE SÉRUM DE LA MALADE

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de CHABROL : négative.

*b)* Réaction de PETTENKOFFER : négative.

N. B. — L'analyse a été faite à la fin de la maladie (au moment où habituellement les sels biliaires ont disparu).

*Bilirubine :*

Bilirubine indirecte ..... 8 mg. par litre
— directe ..... 66 mg. —

*Protéides totaux :* 72,92 g. par litre,
dont : globulines ..... 34,65 g.
albumines ..... 38,27 g.

*Lipides totaux :* 12,64 g. par litre,
dont ..... 8,28 g. extractibles par l'éther,
et ..... 4,36 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 1,146 g. par litre,
dont ..... 1,09 g. extractibles par l'éther,
et ..... 0,056 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 71,1 mg. par litre,
dont ..... 26,8 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 44,37 mg. non extractibles.

## Malade n° 14

*Ictère grave (spirochétosique ?)*

Mme R..., quarante-deux ans, a ressenti, le 8 mars 1946, des douleurs à type de courbatures dans la région lombaire. Ces douleurs sont devenues plus violentes les jours suivants. La température est alors montée aux environs de 39°, accompagnée d'une céphalée intense.

Les urines, d'abord normales d'aspect, sont devenues hématuriques.

Des épistaxis sont survenues.

Le 16 mars, on a pu noter l'apparition chez cette malade d'un ictère qui s'est rapidement généralisé.

A l'examen, on se trouve en présence d'une femme très amaigrie, prostrée, se plaignant aux moindres mouvements. Son ictère est jaune clair. La langue est sèche; le foie n'est pas augmenté de volume.

La température se trouve alors à 38°.

L'azotémie est très élevée : 2,5 g.

Un séro-diagnostic de Martin et Pettit est demandé. Mais la malade meurt le 22 mars.

### Etude sur le sérum de la malade

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de Chabrol : négative.

*b)* Réaction de Pettenkoffer : négative.

*Bilirubine :*

Bilirubine indirecte ..... 18 mg. par litre
— directe ..... 92 mg. —

*Protéides totaux :* 51,75 g. par litre,
dont : globulines ..... 28,40 g.
albumines ..... 23,35 g.

*Lipides totaux :* 8,285 g. par litre,
dont ..... 5,866 g. extractibles par l'éther,
et ..... 2,419 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 1,316 g. par litre,
dont ..... 0,836 g. extractibles par l'éther,
et ..... 0,480 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 48,6 mg. par litre,
dont ..... 12,0 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 36,6 mg. non extractibles.

## Malade n° 15

*Cirrhose de Hanot*

Mme C..., cinquante ans, présente depuis plusieurs mois un ictère évoluant avec des alternatives d'amélioration et de rechute. L'état général reste cependant très bon.

La malade présente un teint jaune clair des téguments, s'accompagnant d'un prurit léger et de décoloration intermittente des matières.

Le foie est très augmenté de volume, débordant de 5 cm. les fausse côtes; il est très dur, mais non douloureux à la palpation; son bord inférieur est régulier. On note une splénomégalie importante. Il n'y a pas d'ascite, ni de circulation veineuse collatérale.

Les urines, foncées, ne contiennent pas de sels biliaires.

Les examens biologiques ont donné les résultats suivants :

Test au thymol ..... +, 63;
Cholinestérase ..... 3,5;
Prothrombine ..... 80 p. 100,

qui traduisent une déficience hépatique légère.

### Etude sur le sérum de la malade

*Recherche des sels biliaires :*

*a)* Technique de Chabrol : négative.

*b)* Réaction de Pettenkoffer : négative.

*Bilirubine :*

Bilirubine indirecte ..... 6 mg. par litre
— directe ..... 82 mg. —

*Protéides totaux :* 65,36 g. par litre,
dont : globulines ..... 29,10 g.
albumines ..... 36,26 g.

*Lipides totaux :* 6,503 g. par litre,
dont ..... 2,753 g. extractibles par l'éther,
et ..... 3,750 g. non extractibles.

*Cholestérol total :* 1,181 g. par litre,
dont ..... 0,588 g. extractibles par l'éther,
et ..... 0,593 g. non extractibles.

*Phosphore lipidique :* 57,73 mg. par litre,
dont ..... 14,96 mg. extractibles par l'éther,
et ..... 42,77 mg. non extractibles.

## II. — CONSIDÉRATIONS SUR NOS RÉSULTATS

En examinant nos résultats, on peut tirer un certain nombre de conclusions :

1° Au début de nos recherches, nous avions été étonné de constater que certains sérums livraient facilement une grande partie de leurs lipides à l'éther, alors qu'ils ne contenaient pas de sels biliaires. Notre hypothèse allait-elle être infirmée par cette observation, ou bien fallait-il admettre que les sels biliaires avaient été présents dans le sérum, mais qu'ils avaient disparu, comme cela se produit souvent et en particulier dans les ictères infectieux (voir p. 79).

Nous avons cherché à le savoir et nous avons été amené ainsi à constater que, dans bien des cas, la réaction phospho-vanillique de Chabrol, Charonnat et Cottet se montrait négative, alors que celle de Pettenkoffer était positive ; ceci montre que les sérums étudiés contenaient en réalité des sels biliaires (*).

(*) Signalons que divers auteurs [157, 293] pensent que certains stéroïdes, différents des sels biliaires, peuvent donner la réaction de Pettenkoffer.

Il faut donc conclure que parfois l'état sous lequel se trouvent les sels biliaires ne permet pas à ces derniers d'être décelés par la réaction phospho-vanillique.

2° Nos résultats montrent encore que chez les malades atteints d'ictère de type oblitérant ou purement hépatique (ictère infectieux bénin, ictère catarrhal, ictère spirochétien...) le sérum, agité avec de l'éther, livre une grande part de ses lipides à ce solvant, tandis que chez les malades atteints d'ictère de type hémolytique, rien de semblable ne se produit [269].

Le fait d'avoir ainsi étendu à toutes les variétés d'ictères de type hépatique l'observation de Tayeau [272], nous permet de proposer un moyen très simple permettant de différencier les deux grandes classes d'ictère. Il suffit pour cela d'agiter à plusieurs reprises le sérum des malades avec de l'éther et de doser le poids de lipides et de cholestérol extraits par ce solvant (*).

Si l'éther a extrait une très abondante quantité de lipides et de cholestérol (**), il faut opter pour un ictère de type oblitérant.

## III. — CONSÉQUENCES D'ORDRE GÉNÉRAL

A la suite de nos recherches, nous avons été conduit à admettre que, dans le sérum des malades atteints d'ictère par rétention par exemple, les sels biliaires formaient le trait d'union entre les lipides et les protéides (***).

---

(*) Il faudra être extrêmement prudent, car la présence de certaines substances dans le sang, le salicylate de sodium par exemple (Tayeau et Neuzil [276]), peut favoriser l'extraction du cholestérol.

(**) Mentionnons que nous ne sommes pas tout à fait le premier à proposer une réaction de ce genre. Se basant sur des recherches très différentes des nôtres, Charonnat [61] a proposé d'utiliser dans diverses affections le rapport : $\frac{\text{cholestérol extrait par l'éther seul}}{\text{cholestérol extrait par la méthode de Grigaut.}}$

(***) Nos résultats montrent qu'après disparition des sels biliaires, le système lipido-protéidique sérique a gardé une certaine instabilité (cas des ictères infectieux, par exemple).

Si, d'autre part, on ajoute, « in vitro », des sels biliaires à du sérum sanguin normal, on n'obtient rien de comparable avec le sérum des malades que nous avons étudiés, car l'éther n'est capable d'extraire aucune substance lipoïdique (Tayeau [271]).

Cette différence d'action des sels biliaires « in vitro » et « in vivo » nous oblige à penser que, chez les malades atteints de cholémie saline, les sels biliaires doivent se fixer sur les protéides avant que ne s'effectue la synthèse des cénapses lipido-protéidiques.

Etant donné qu'il est généralement admis d'une part que les sels biliaires ont une origine hépatique, d'autre part que le foie constitue la principale réserve de protides (Addis, Poo et Lew [voir 234]), on peut supposer dans ces conditions que la synthèse des cénapses lipido-protéidiques du sérum a lieu dans le foie.

Nous espérons, au cours de recherches ultérieures, reprendre cette question.

# CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Après une brève étude historique sur les ictères, nous avons essayé d'établir une mise au point sur leur pathogénie.

Nous avons cherché à exposer, le plus simplement possible, les recherches complexes qui ont été effectuées sur le métabolisme des pigments et des sels biliaires et dont la connaissance se révèle indispensable pour la compréhension des diverses épreuves fonctionnelles habituellement utilisées en clinique.

Un court exposé sur le système lipido-protéidique du sérum sanguin et sur le phénomène de « du Noüy » nous permet d'interpréter les résultats de nos recherches expérimentales personnelles; celles-ci ont porté sur le métabolisme des sels biliaires chez les malades atteints de cholémie saline et, en particulier, sur l'état des sels biliaires dans le sérum de ces malades.

Depuis un certain nombre d'années, on savait que, dans le sérum sanguin des malades atteints de cholémie saline, les sels biliaires n'étaient pas à l'état libre, mais se trouvaient adsorbés sur les protéides; s'il n'en avait pas été ainsi, une hémolyse fatale serait rapidement apparue.

Les quantités de sels biliaires adsorbées sur les protéides sériques « in vivo » se montrent très supérieures à celles que l'on peut fixer sur les protéides « in vitro ». Nous avons cherché à expliquer ce phénomène. Pour cela, nous avons effectué une étude systématique des complexes lipido-protéidiques et de leur réactivité vis-à-vis des sels biliaires.

et nous sommes parvenu à démontrer — ce qui, à notre connaissance, n'avait jamais été signalé — qu'en solution diluée, les protéides libres peuvent adsorber des quantités de sels biliaires très notablement supérieures à celles adsorbables par les mêmes protéides à l'état de cénapses lipido-protéidiques.

Cette constatation nous a conduit à admettre que, dans le sérum des malades atteints de cholémie saline, les sels biliaires occupent la plus grande partie de la surface des protéides et constituent ainsi le trait d'union entre les protéides et les lipides.

Dans ces conditions, on peut penser que le système lipido-protéidique sérique de ces malades présente une certaine instabilité.

Il en est bien ainsi et, si l'on agite avec de l'éther le sérum d'un malade atteint d'ictère par rétention par exemple, ce solvant extrait une très grande part des lipides, alors que rien de semblable ne se produit avec un sérum normal.

Cette propriété particulière du sérum des malades atteints d'ictère par rétention peut être élargie aux sérums présentant de la cholémie saline, ainsi qu'il ressort de nos observations cliniques et de nos études biologiques. Par contre, cette propriété n'appartient pas au sérum des malades atteints d'ictère hémolytique.

Nous avons ainsi un nouveau test humoral permettant d'établir une distinction entre les ictères du type « oblitérant » et les ictères du type « hémolytique ».

L'origine habituellement admise pour les sels biliaires et les conceptions actuelles sur la constitution des complexes lipido-protéidiques nous ont enfin conduit à supposer que, chez l'Homme normal, la synthèse des cénapses lipido-protéidiques du sérum sanguin devait avoir lieu dans le foie.

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :
*Le Président*,
L. CHELLE.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 17 Janvier 1947.

*Le Recteur*,
A. MARCHAUD.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Abé (J.). — *The Journ. of Biochem.*, vol. 25, n° 2, 181; d'après Manta et Lupea [207].
2. Achard (C.), Lévy (J.) et Georgiahakis (N.). — Tension superficielle des sérums ictériques. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, 805.
3. Adnot (A.). — Contribution à l'étude des protides du sérum. Thèse Médecine, Strasbourg, 1931.
4. Afanassiew. — *Arch. f. Physiol.*, 1883; d'après Gauvenet [116 *bis*].
5. Aldrich (M.) et Bledsoe (M. S.). — Studies in the metabolism of the bile. — I. A quantitative Pettenkofer test applicable to the determination of bile acids in the blood. *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **77**, 519.
6. Amato (Luigi d'). — Chemische Veränderungen der Galle bei Leber intoxication und ihre Wichtigkeit in der Pathogenese der Gallensteinkrankheit. *Biochem. Zeitschr.*, 1915, 361.
7. Aschoff (L.). — Über Gallenfarbstoffbildung und Gelbsucht. *Klin. Woch.*, 1932, **11**, 1620.
8. Aschoff (L.). — Über Bildungs und Ausscheidungs-störungen der Gallenfähigen Substanzen. *Acta Scand. Path.*, 1928, **5**, 338.
9. Axenfeld (H.) et Stelzig (R.). — Untersuchungen über den Cholesterinpiegel im Blut bei verschiedenen Ikterusformen und seine differentialdiagnostische Bedeutung. *Zeitschr. Klin. Med.*, 1942, **141**, 322.
10. Balassa (G.). — Über den Schwefelgehalt des Hamoglobins mit besonderer Berücksichtigung der Blutgruppen. *Biochem. Zeitschr.*, 1936, **283**, 222.
11. Barac (G.). — Stabilisation et dosage de la bilirubine dans le liquide duodénal. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1939, **21**, 1163.
12. Barac (G.). — Sur la stabilisation de la bilirubine en solution alcaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 563.
13. Barac (G.). — Sur la stabilisation de la bilirubine dans le plasma alcalinisé. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 565.

14. Barac (G.). — Influence de l'eau oxygénée sur la stabilité de la bilirubine dans divers milieux alcalins. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 578.
15. Barac (G.) et Roseman (R.). — Sur la stabilisation antioxygénée de la bilirubine par les acides aminés. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 581.
16. Barac (G.). — Cénapse albumino-bilirubinique et élimination rénale de la bilirubine. Communication au VII[e] Congrès de Chimie biologique (Liège, 1936). Sous presse. Résumé, V[e] partie, p. 2.
17. Barkan (G.) et Schales (O.). — Eisenstudien über das « leicht abspaltbare » Bluteisen und sein Verhaltnis zum Hämoglobin. *Zeitschr. physiol. Chem.*, 1927, **171**,179.
18. Barkan (G.) et Schales (O.). — Die grünen Derivate des Hämoglobins und die Pseudohämoglobine. *Naturwiss*, 1937, **25**, 667.
19. Bariety (M.). — Des sels biliaires. Méthodes de caractérisation. Etude physio-clinique. Thèse Médecine, Paris, 1927.
20. Bashour (J. T.) et Baumann (L.). — The solubility of cholesterol in bile salt solutions. *Journ. of biol. Chem.*, 1937, **121**, 1.
21. Battut (V. M.). — Recherches expérimentales sur les protéides du sérum sanguin. Thèse doct. univ. (Pharmacie), Bordeaux, 1939.
22. Baumgartel (T. R.). — Untersuchungen über die Rolle der enteralen Gallenfarbstoffreduktion. *Klin. Woch.*, 1943, **22**, 92.
23. Baumgartel (T. R.). — Zur kenntnis der biologischen Gallenfarbstoffreduktion. *Klin. Woch.*, 1943, **22**, 416.
24. Bernard et Paget (M.). — Cité par Gounelle et Marche [132].
25. Bettmann. — Ueber eine besondere form des chronischen Ikterus. *Munch. med. Wochens.*, 1900, **47**, 791.
26. Bingold (K.). — Eigenschaften und physiologische Bedeutung des Pentdyopents. *Klin. Woch.*, 1938, **17**, 289.
27. Birkofer (L.) et Taurins (A.). — Quantitative Bestimmung der Schwefelhaltigen Aminosäuren in verschiedenen Globinen. *Z. physiol. Chem.*, 1940, **265**, 94.
27[bis]. Blanquet (P.) et Tayeau (F.). — A propos de la tension superficielle des systèmes sérum-sels biliaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, sous presse.
28. Bloch (K.), Berg (B. N.) et Rittenberg (D.). — Transformation biologique du cholestérol en acide cholique. *Journ. of biol. Chem.*, 1943, **149**, 511; d'après *B. S. C. F.*, 1946, 174.
29. Bollmann (J. L.). — Liver and bile. *Ann. Review of Physiol.*, 1943, **5**, 321.

30. Bollmann (J. L.) et Mann (F. C.). — *Cf.* Chabrol (E.) [50].
31. Brault et Garban. — Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de deux cas d'ictère catarrhal. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris,* 1913; d'après Mathivat [211].
32. Bréhier (G. J.). — Des splénomégalies familiales. Thèse Médecine, Paris, 1935.
33. Brinkmann (R.). — *Abderhalden's Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden,* 1927, **4,** 1417.
34. Brinkmann (R.) et Van de Velde (J.). — Die quantitative Untersuchung biologischer Flüssigkeiten auf Substanzen mit starker Oberflächenaktivität. *Biochem. Zeitschr.,* 1925, **155,** 187.
35. Brugsch (von T.). — Icterus simplex, Icterus catarrhalis, Icterus endemicus seu epidemicus. *Münch. Med. Woch.,* 1933, **80,** 717.
36. Brugsch (von T.). — Leberfunktionsprüfungen am Krankenbett. *Med. Klin.,* 1939, **47,** 1506.
37. Brulé (M.). — Recherches sur les ictères. 1 vol., 3e éd., Masson édit., 1922.
38. Brulé (M.) et Cottet (J.). — Quelques éléments de diagnostic différentiel entre les ictères par obstruction cholédocienne et les ictères par hépatite. *Presse médicale,* 1935, **43,** 1705.
39. Brulé (M.) et Cottet (J.). — Etude clinique et pathogénique des ictères dissociés. *Presse médicale,* 1939, **47,** 1609.
40. Brulé (M.) et Spilliaert (M.). — Le passage des pigments biliaires dans l'intestin malgré l'arrêt du cours normal de la bile. *Annales de Médecine,* 1921; cité d'après Pavel [227].
41. Bungenberg de Jong (W. J. H.). — Ein Verfahren zur getrennten quantitativen Bestimmung des direkten und indirekten Bilirubins. *Klin. Woch.,* 1942, **21,** 885.
42. Bungenberg de Jong (W. J. H.). — Ueber den Unterschied zwischen mechanischen und dynamischen Bilirubin und ihre Eigenschaften, sowie ein diesbezüglicher Deutungsversuch. *Deutsch. Arch. klin. Med.,* 1943, **190,** 220.
43. Burchard. — *Diss. Rostock,* 1889.
44. Bürger (M.). — La teneur en stérols dans son rapport avec la pathologie hépatique. *Med. Klin.,* 1940, **36,** 186; d'après *Bull. anal. C. N. R. S.,* 1941, **3,** 52.
45. Bürger (M.). — La teneur en stérines dans ses rapports avec les maladies du foie et des voies biliaires. *Med. Klin.,* 1940, **36,** 223; d'après *Bull. anal. C. N. R. S.,* 1941, **3,** 52.
46. Cachin (M.). — Recherches comparatives sur l'excrétion biliaire du cholestérol et de l'acide cholalique. Thèse Médecine, Paris, 1936.

47. Cantarow (A.), Wirts (W.) et Hollander (G.). — *Proceed. Soc. exp. Biol. Méd.*, 1940, **45**, 253.

48. Carracido. — Origine et formation des acides biliaires dans l'organisme. *Congrès intern. de Médecine*, Madrid, 1904.

49. Chabrol (E.). — Les ictères. 1 vol., 523 p., Masson édit., Paris, 1932.

50. Chabrol (E.). — Pathologie du foie et des voies biliaires. 1 vol., Masson édit., Paris, 1941.

51. Chabrol (E.) et Bénard (H.). — Cholémie saline et cholestérinémie. *Gazette des Hôp.*, 1921; d'après Chabrol [49].

52. Chabrol (E.) et Bénard (H.). — La valeur séméiologique des ictères dissociés. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1923, **47**, 60.

53. Chabrol (E.), Bénard (H.) et Gambillard. — Le tubage duodénal dans les ictères et les cirrhoses du foie. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1922, **46**, 1710.

54. Chabrol (E.), Blanchon et Pelou. — Cité d'après Gounelle et Marche [132].

55. Chabrol (E.), Busson (A.) et Cachin (M.). — La bilirubine de réserve. *Paris médical*, 1934, **91**, 429.

56. Chabrol (E.) et Cachin (M.). — Recherches cliniques sur la sécrétion biliaire. A propos d'une statistique récente de trois cents tubages duodénaux. *Presse médicale*, 1935, **43**, 425.

57. Chabrol (E.), Charonnat (R.) et Busson (A.). — La diazoréaction limite pratiquée directement sur le sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, 608.

58. Chabrol (E.), Charonnat (R.) et Cottet (J.). — La réaction phospho-vanillique des sels biliaires dans les extraits tissulaires du Chien ictérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1316.

59. Chabrol (E.), Charonnat (R.), Cottet (J.) et Blonde (E.). — Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires (réaction phospho-vanillique). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 834.

60. Chabrol (E.) et Cottet (J.). — Les sels biliaires du sang dans les ictères et les cirrhoses du foie. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1935, p. 590 et 595.

61. Charonnat (R.). — Influence de divers sels sur la libération du cholestérol sanguin. *Journ. Pharm. et Ch.*, 1935, **22**, 574.

62. Charonnat (R.). — Substances variées pouvant libérer le cholestérol de son support protéidique. *Journ. Pharm. et Ch.*, 1936, **23**, 307.

63. Charrier (J.) et Thalheimer (M.). — Les cholédocites inflammatoires. *Arch. des mal. de l'appareil digestif*, 1929, **19**; d'après Chabrol [50].

64. Chauffard (A.). — Maladies du foie et des voies biliaires. *In* Traité de médecine de Charcot, Bouchard et Brissaud, 1902, **5**.

65. Chauffard (A.). — Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. *Semaine médicale*, 1907, 25.

66. Chauffard (A.) et Fiessinger (N.). — Recherches expérimentales sur les rapports entre l'hémolyse et les hématies granuleuses. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1907, 1367.

67. Chauffard (A.), Laroche (G.) et Grigaut (A.). — Le taux de la cholestérinémie chez les hépatiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, **71**, 20.

68. Chauffard (A.) et Troisier (J.). — Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1908; d'après Gauvenet [116 *bis*].

69. Chiray (M.) et Thiebaut (F.). — Les fonctions hépatobiliaires. Valeur et choix des tests de l'insuffisance hépatique. 1 vol., 170 p., Masson édit., 1930.

70. Como (F.). — Bilirubinemia e bilirubinocolia sulla presenza di bilirubina chloroformio ed eterosolubile nella bila colecistica del cadavere. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1942, **17**, 708.

71. Coolidge (T.). — Chemistry of the van der Berg reaction. *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, 119.

71 bis. Coppo (M.). — Considérations sur la signification de la tension superficielle du sérum et de l'urine en rapport avec la présence des sels biliaires. *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1936, **34**, 17.

72. Coppo (M.) et Travia (L.). — Preliminary experiments on the ultrafiltration of biliary salts. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1936, **11**, 369.

73. Coquelet (O.). — Microdosage colorimétrique des sels biliaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 1815.

74. Cottet (J.). — Le dosage des sels biliaires du sang. Thèse Médecine, Paris, 1935.

75. Cottet (J.) et Bargeton. — La spécificité chimique en sémiologie hépatique. *b)* Cholémie et cholalémie. *Revue du foie*, 1945, **6**, 323.

76. Cuny (L.). — Observations sur les réactions colorées des acides biliaires. *Journ. Ph. et Ch.*, 1928, **8**, 358.

77. Debove. — L'ictère par hémolyse. *Presse médicale*, 1911, **19**, 293.

78. Debré (R.), Lamy (M.), Sée (G.) et Schrameck (St.). — La maladie hémolytique familiale. Etude de vingt-cinq cas

personnels. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1936, p. 797.

79. Delage (B.). — Le système lipoprotéidique du sérum sanguin. Thèse de doctorat ès Sciences, Paris, 1939.
80. Dempsy (B.), Morrisson (F. W.) et Anderson (W. A.). — Studies on hematin metabolism in dogs. *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, lxx.
81. Dervichian (D. G.). — Micelles et macromolécules (émulsions, savons et protéines). *Journ. Chim. phys.*, 1941, **38**, 59.
82. Deschiens (R.). — Action de la bilirubine et de la bile totale sur les amibes dysentériques. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, 626.
83. Dognon (A.) et Gougerot (L.). — Enregistrement des tensions de surface. Evolution des surfaces et signification du phénomène de du Noüy. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, 230.
84. Doumer (E. et Ed.). — La loi de l'abaissement de la tension superficielle de l'eau distillée par le glycocholate de soude. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, **84**, 393.
85. Duboy (J.). — Recherches sur la précipitation des albumines et des lipides du sérum sanguin par le sulfate d'ammonium en fonction du pH. Thèse doct. univ. (Pharmacie), Bordeaux, 1943.
86. Ducci (H.) et Watson (C. J.). — The quantitative determination of the serum bilirubin with special reference to the prompt-reacting and the chloroform-soluble types. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1945, **30**, 293.
87. Duesberg (R.). — Über die biologische Beziehungen des Hämoglobins zu Bilirubin bei normalen und pathologischen Zuständen des Menschen. *Arch. f. exp. Path.*, 1934, **174**, 305.
88. Dulière (W. L.). — Les albumines et les globulines dans le sérum humain d'après différentes méthodes de précipitation *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126**, 923.
89. Edlbacher et Segesser (A.). — Über das grüne Derivat des Hämoglobins. *Naturw.*, 1937, **25**, 46.
90. Elefante. — Patogenesi dell'itterizia. Bologna, Tip. Mareggiani, 1907.
91. Enriques (E.) et Sivô (R.). — Neues Verfahren zur Bestimmung des Bilirubingelhaltes von Seren und Duodenalsäften. *Biochem Zeitschr.*, 1926, **169**, 152.
92. Eppinger (H.). — Zur Gallensäureauscheidung bei Cystinurie. *Arch. für exp. Path. und Pharmocol.*, Leipzig, 1923, **97**, 51.
93. Eppinger (H.). — Die Leberkrankheiten, 1934.
94. Erhlich. — *Zentralbl. f. Klin. Med.*, 1883, **4**, 721.

95. Fauvert (R.). — Intérêt de la cholestérolémie et plus spécialement du cholestérol estérifié en pathologie hépatique. *Revue du Foie*, 1943, **2**, 103.
96. Favarger (P.). — L'estérification du cholestérol dans le sérum des ictériques. *Arch. Sc. phys. nat.*, 1943, **25**, 218.
97. Favarger (P.). — L'estérification du cholestérol dans le sérum des ictériques. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1944, **69**, 454.
98. Fiessinger (N.). — Syndromes et maladies. 1 vol., Masson édit.
99. Fiessinger (N.), Bénard (H.), Gajdos (A.) et Dermer (L.). — Formation de la bilirubine au cours de la perfusion de la rate. *C. R. Soc. Biol.*, 1925; d'après Polonovski et Gajdos [237].
100. Fiessinger et Boyer. — *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie, Pancréas, Rate*, 1935, **10**, 137.
101. Fiessinger (N.), Gajdos (A.), Palmer et Lançon. — Le couple splénohépatique et son intervention dans le déterminisme des ictères. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, 1932, **7**, 351.
102. Fiessinger (N.) et Lyon-Caen (L.). — Le rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictères expérimentaux. *Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, 1910, **12**, 958.
103. Fiessinger (N.), Olivier (H.) et Herbain (M.). — Diagnostics biologiques, 5e édit., 1 vol., 857 p., Maloine édit., Paris, 1944, p. 490.
104. Fiessinger (N.), Polonovski (M.) et Gajdos (A.). — Le rôle de la globine dans la réaction indirecte de diazotation de la bilirubine. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135**, 1573.
105. Fiessinger (N.), Polonovski (M.) et Gajdos (A.). — Les réactions directe et indirecte de la bilirubine humorale et leur signification. *Revue du Foie*, 1942, **1**, 7.
106. Fiessinger (N.) et Thiebaut (F.). — Les concentrations galactosuriques fractionnées comme méthode d'exploration fonctionnelle du foie dans les ictères. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1931, **55**, 1680.
107. Fiessinger (N.) et Walter (H.). — L'insuffisance hépatique et l'asynergie fonctionnelle en médecine expérimentale et en pathologie humaine. *Presse médicale*, 1930, **38**, 1677.
108. Fischer (H.). — Zur kenntnis der Gallenfarbstoffe. *Z. physiol. Chem.*, 1911, **73**, 204.
109. Fischer (H.) et Libowitzky (H.). — Uberführung von Koprohämin I in Koproglaukobilin. *Zeitschr. physiol. Chem.*, 1938, **251**, 198.
110. Fischer (H.) et Lindner (F.). — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. Über Kämmerer's Porphyrin. *Z. physiol. Chem.*, 1925, **145**, 202.
111. Fischers (H.) et Plieninger (H.). — Synthese des Biliverdins

(Uteroverdins) und Bilirubins. *Z. physiol. Chem.*, 1942, **274**, 231.

112. Fischer (H.) et Zeile (K.). — Synthese des Hämatoporphyrins, Protoporphyrins und Hämins. *Liebig's Ann. Chem.*, 1928, **468**, 98.

113. Florentin (P.). — Recherches expérimentales sur la biligénie pigmentaire normale et pathologique. Thèse Médecine, Nancy, 1924.

114. Foster, Hooper et Whipple. — The metabolism of bile acids. A quantitativ method for analysis of bile acids in dog's bile. *Journ. of biol. Chem.*, 1919, **38**, 355.

115. Fouchet (A.). — Modifications au procédé de Grimbert pour la recherche des pigments biliaires dans l'urine. *Journ. Pharm. et Ch.*, 1918, **18**, 19.

116. Frerichs. — Traité pratique des Maladies du foie. Traduction française, Paris, 1862.

116 bis. Gauvenet (H.). — Etude sur les syndromes ictériques. Pathogénie et classification. Thèse Médecine, Bordeaux, 1912.

117. Gerhardt. — Die Pathogenese des Ikterus. *Munch. med. Wochenschr.*, 1905, 889.

118. Gigon (A.) et Noverraz (M.). — Etude cinétique de la diazotation du sérum sanguin. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1939, **69**, 811.

119. Gigon (A.) et Noverraz (M.). — Bilirubine directe et indirecte. Rétention des pigments biliaires par le précipité albumineux. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1942, **72**, 1227.

120. Gilbert (A.) et Castaigne (J.). — Note sur l'ictère acholurique. *C. R. Soc. Biol.*, 1899, **51**, 261.

121. Gilbert (A.), Chabrol (E.) et Bénard (H.). — Recherches sur la biligénie consécutive aux injections expérimentales d'hémoglobine. *Presse médicale*, 1912, **20**, 113.

122. Gilbert (A.), Chabrol (E.) et Bénard (H.). — La cholémie saline dans les ictères. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, 1602.

123. Gilbert (A.) et Girode (J.). — Des angiocholites infectieuses ascendantes suppuratives. *C. R. Soc. Biol.*, 1891, **43**, 217.

124. Gilbert (A.) et Herscher. — Cholémie pigmentaire. *In* « Traité du sang » de Gilbert et Weinberg, Baillière, 1913, **2**.

125. Gilbert (A.) et Herscher. — Les ictères acholuriques. *Presse médicale*, 1903, **11**, 541.

126. Gilbert (A.) et Lereboullet (P.). — Des ictères acholuriques simples. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1900; d'après Gauvenet [116 *bis*].

127. Gilbert (A.) et Lereboullet (P.). — La cholémie simple familiale. Son interprétation en pathologie. *Journ. méd. franç.*, 1910; d'après Gauvenet [116 *bis*].

128. Gilbert (A.) et Lereboullet (P.). — Le flux bilieux dans la cholémie familiale. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1912; d'après Gauvenet [116 *bis*].

129. Gmelin. — *Cf.* Tiedemann et Gmelin : Die Verdanung nach versuchen. Liepzig und Heidelberg, 1826, **1**, 80.

130. Gosset. — Chirurgie du canal hépatique et du canal cholédoque. Rapport au XXI[e] Congrès de Chirurgie, Paris, 1908.

131. Gougerot (L.). — Cholalurie et phénomènes superficiels. *Revue du Foie*, 1943, **2**, 231.

131[bis]. Gougerot (L.). — Sur la généralité du phénomène dit de « Lecomte du Noüy ». *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1946, **28**, 847.

132. Gounelle (H.) et Marche (J.). — Le dosage des phosphatases et du phosphore minéral sérique dans les ictères. Données complémentaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 781.

133. Grabar (P.). — Les globulines sériques. Rapport au VII[e] Congrès de Chimie biologique (Liège 1946), sous presse.

134. Grigaut (A.). — Le cycle de la cholestérine. Thèse Médecine, Paris, 1913.

135. Gübler. — De l'ictère hémaphéique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1857, 3[e] **S.**, 534.

136. Guillain (G.) et Troisier (J.). — Du rôle des hémolysines en pathologie. Rapport au XII[e] Congrès de Médecine, Lyon, 1911, 154.

137. Hardy (W. B.) et Gardiner (S.). — Proteins of blood plasma. *Journ. of Physiol.*, 1910, **40**, LXVIII.

138. Haurowitz (F.). — Über Globin und seine hämaffine Gruppe. *Z. physiol. Chem.*, 1935, **232**, 125.

139. Hayem (G.). — Coloration spéciale des téguments chez certains dyspeptiques. Ictère sans pigments biliaires ni urobiline dans les urines. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1897; d'après Gauvenet [116 *bis*].

140. Hayem (G.). — Sur une variété particulière d'ictère chronique. Ictère infectieux chronique splénomégalique. *Presse médicale*, 1898, **6**, 121.

141. Heilmeyer (L.). — Sur une réaction de la bilirubine avec l'acide Cl H concentré, et son application au dosage de la bilirubine dans le sérum sanguin. *Biochem. Zeitschr.*, 1938, **296**, 383.

142. Hercik (F.). — Oberflächenspannung in der Biologie und Medezin. Dresden-Leipzig, 1934.

143. Herzfeld (E.) et Hœmmerli (A.). — Die Galle im Stoffwechsel. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1925, **55**, 142.

144. Hewith (L. F.). — Separation of serum albumine into two fractions. *Biochem. Journ.*, 1936, **30**, 2229.

145. Hill (R.) et Holden (H. F.). — The preparation and some

properties of the globin of oxyhemoglobin. *Biochem. Journ.*, 1926, **20,** 1326.

146. Hofmeister (F.). — Zur Lehre von der Wirkung der Salze. Dritte Mittheilung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1889, **25,** 1.

147. Hoppe-Seyler (F.). — *Handbuch der phys. Chem.*, 1870, **3,** 196.

148. Huppert. — Ueber das Schicksal der Gallensaüren im Ikterus. *Arch. d. Heilk.*, 1864, **236.**

149. Hymans van der Bergh (A. A.). — Der Gallenfarbstoff im Blute. Monographie, Leipzig, 1918.

150. Hymans van der Bergh (A. A.). — La recherche de la bilirubine dans le plasma sanguin par la méthode de la réaction diazoïque. Réaction prompte et réaction ralentie. *Presse médicale*, 1921, **29,** 441.

151. Jankelson (I. R.). — L'urobilinogène dans la bile humaine. *Gastroenterology*, 1944, **3,** 292; d'après *B. S. C. F.*, 1946, D, 219.

152. Jendrassik (L.) et Gróf (P.). — Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins. *Biochem. Zeitschr.*, 1938, **297,** 81.

153. Jenke (M.) et Steinberg (F.). — The demonstration of bile acids in the blood. *Arch. exptl. Path. u. Pharm.*, 1930, **153,** 244; d'après *Chem. Abstr.*, 1931, **25,** 1564.

154. Jones (Ch. M.) et Jones (B. B.). — A study of hemoglobin metabolism in paroxysmal hemoglobinemia. *Arch. of int. Med.*, 1922, **29,** 669.

154 bis. Jourdain (A. M.). — Contribution au diagnostic biologique des ictères par des méthodes nouvelles. Thèse Médecine, Bordeaux, 1947.

155. Kenzo-Kusui. — Studies on the determination of bile acids in blood. A new and easy method for determining the bile acids in blood serum. *Journ. Biochem. (Japan)*, 1933, **18,** 345.

156. Kerppola (W.). — Eine auf der Diazofarbe beruhende Methode zur quantitativen Bestimmung des aus Elüssigkeit extrahierten Bilirubins. *Acta. med. scand.*, 1942, **112,** 291.

157. Kerr (G. W.) et Hœhn (W. M.). — Les stéroïdes et la spécificité de la réaction de Pettenkoffer. — I. Etude qualitative. *Arch. Biochem.*, 1944, **4,** 155; d'après *B. S. C. F.*, 1946, 174.

158. Kiener (P. L.) et Engel. — Sur les rapports de l'urobilinurie et de l'ictère. *C. R. Soc. Biol.*, 1888, **40,** 678.

159. Kühne. — *Virchow's Arch.*, 1858, **14,** 310.

160. Kunde. — De hepatis ranarum extirpatione. Berlin, 1850; d'après Chabrol [49].

161. Kuthy (de). — Sur la formation des calculs biliaires. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 774.

162. Labbé (M.). — Maladies du foie. *In* Précis de Pathologie médicale, t. VI (Maladies de l'appareil digestif et de la nutrition), 3e édit., Masson édit., 1934.

163. Labbé (M.) et Carrié (P. A.). — La théorie entéro-hépatique de l'urobilinurie. *Presse médicale*, 1920, **28**, 353.

164. Lambling (E.). — Le sang et la respiration. *In* Encyclopédie chimique, 1 vol., Flammarion édit., Paris, 1895.

165. Lang (R.). — Über die Zusammensetgung des Globins bei gesunden und anämischen Menschen. *Arch. f. exp. Path.*, 1933, **174**, 63.

166. Langeron (P.), Paget (M.) et Danes (A.). — Note sur le dosage de la phosphatasémie dans le diagnostic des ictères chroniques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1944, **60**, 193.

167. Laroche (G.) et Grigaut (A.). — Les connaissances actuelles sur la cholestérolémie et sa signification clinique. *Rev. méd.*, 1937, **54**, 223.

168. Lecomte du Noüy (P.). — Surface tension of serum. — III. Recovery after lowering by surface active substances. *Journ. of exp. med.*, 1922, **36**, 115.

169. Lecomte du Noüy (P.). — Tension superficielle du sérum, chute de la tension superficielle due à l'addition de certaines substances et action antagoniste du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **89**, 1148.

170. Lecomte du Noüy (P.). — Sur la capacité d'adsorption des protéines du sérum vis-à-vis des sels biliaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 1097.

171. Lecomte du Noüy (P.). — Au sujet d'un mémoire de MM. Rubinstein et Kusmina sur le « Phénomène de du Noüy ». *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1940, **22**, 407.

172. Lecomte du Noüy (P.). — A propos de la communication de MM. A. Dognon et L. Gougerot intitulée : « Enregistrement des tensions de surface. Evolution des surfaces et signification du phénomène de du Noüy ». *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, 236.

173. Lemberg (R.). — Transformation of hemin into bile pigment. *Biochem. Journ.*, 1935, **29**, 1322.

174. Lemberg (R.), Legge (J. W.) et Lockwood (W. H.). — Hemoglobine and bile pigment. *Nature* (Londres), 1938, **142**, 148.

175. Lemberg (R.), Legge (J. W.) et Lockwood (W. H.). — Coupled oxidation of ascorbic acid and hemoglobin. Formation and properties of choleglobine. *Biochem. Journ.*, 1941, **35**, 328.

175bis. Lemberg (R.), Legge (J. W.) et Lockwood (W. H.). — Studies on the formation of bile pigments from choleglobine and verdohemochromogen and on their isolation from erythrocytes. *Biochem. Journ.*, 1941, **35**, 365.

176. Lemberg (R.) et Windham (R.). — Reduction of biliverdin in bilirubin in tissus. *Biochem. Journ.*, 1936, **30**, 1147.

177. Lereboullet (P.). — De l'état du sérum et des urines dans l'ictère simple du nouveau-né. *C. R. Soc. Biol.*, 1901, **53**, 988.

178. Letulle (R.) et Higounet (H.). — Les phosphatases du sérum sanguin. *Presse médicale*, 1938, **46**, 1055.

179. Leuret (E.). — Etude sur quelques cas d'ictère des nouveau-nés. Thèse Médecine, Bordeaux, 1904.

180. Leyden. — Beitraege zur Pathologie des Ikterus, 1866.

181. Lian (C.), Sassier, Facquet (J.) et Frumusan (P.). — Valeur séméiologique du dosage pondéral de la fibrinémie dans les affections hépatiques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1936, 603.

182. Libowitzky (H.). — Über Koproästerverdohämine und seine Umwandlung in Koprobilin. *Z. physiol. Chem.*, 1940, **270**, 191.

183. Liebermann (L.). — *Ber. d. d. Chem. ges.*, 1885, **18 S**, 1804.

184. Lœper (M.) et Soulié (P.). — La participation du pancréas au syndrome de l'ictère catarrhal. L'hépato-pancréatite légère, à type ictérique. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1932, **56**, 308.

185. Mac Farlane (A. S.). — The ultracentrifugal analysis of normal and pathological serum fraction. *Biochem. Journ.*, 1935, **29**, 1209.

186. Mac Farlane (A. S.). — Behaviour of lipoids in human serum. *Nature*, 1942, **149**, 439.

187. Machebœuf (M.). — Les cénapses lipido-protéidiques. *Exp. ann. Biochim. méd.*, 1945, **5**, 71.

188. Machebœuf (M.). — Etat des lipides dans la matière vivante. Les cénapses et leur importance biologique. 1 vol., Hermann édit., Paris, 1937.

189. Machebœuf (M.) et Delsal (J. L.). — Recherches sur le dosage colorimétrique de petites quantités de cholestérol libre et estérifié. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1942, **24**, 296.

190. Machebœuf (M.) et Delsal (J. L.). — Sur le dosage de très petites quantités de phosphore dans les matières organiques. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1943, **25**, 116.

191. Machebœuf (M.) et Perrimond-Trouchet (R.). — Recherches sur le rôle physiologique des sels biliaires. — 1re note : Influence des sels biliaires sur le passage des acides gras à travers les membranes. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **132**, 274.

192. Machebœuf (M.) et Sandor (G.). — Etude de l'extraction des lipides du sérum sanguin par l'éther en présence d'alcool. *C. R. Acad. Sc.*, 1932, **194,** 1102.

193. Machebœuf (M.) et Sandor (G.). — Recherches sur la nature et la stabilité des complexes protéides-lipides. Etude de l'extraction des lipides du sérum sanguin par l'éther en présence d'alcool. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14,** 1168.

194. Machebœuf (M.) et Tayeau (F.). — Sur l'état des lipides et du cholestérol dans le sérum sanguin. Destruction de certaines cénapses lipidoprotéidiques et libération de leurs substances lipoïdiques par un savon. *C. R. Acad. Sc.*, 1938, **206,** 860.

195. Machebœuf (M.) et Tayeau (F.). — Libération des lipides de certaines cénapses lipidoprotéidiques du sérum sanguin par divers savons. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129,** 1181.

196. Machebœuf (M.) et Tayeau (F.). — Méthode permettant de délipider, sans les dénaturer, les globulines du sérum sanguin. Application à l'étude du rôle des lipides dans le fractionnement des globulines en euglobulines et pseudoglobulines. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129,** 1184.

197. Machebœuf (M.) et Tayeau (F.). — Nouvelles recherches sur la nature et la stabilité des liaisons unissant les lipides aux protéides dans le sérum sanguin. Libération des lipides de certaines cénapses lipidoprotéidiques par divers savons. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, **23,** 31.

198. Machebœuf (M.) et Tayeau (F.). — Action des savons et de l'éther sur les cénapses lipidoprotéidiques contenues dans les diverses fractions protéidiques du sérum sanguin. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, **23,** 49.

199. Machebœuf (M.), Tayeau (F.) et Battut (V. M.). — Comparaison des diverses techniques de séparation et de dosage des globulines et de leurs fractions dans le sérum sanguin. Considérations sur la définition des termes « Globulines », « Euglobulines » et « Pseudoglobulines ». *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130,** 481.

199bis. Machebœuf (M.) et Wahl (R.). — Recherches biologiques sur la néphrose lipoïdique. Etude de l'extraction des lipides du sérum sanguin par l'éther. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1931, **13,** 736.

200. Mac Nee (J. W.). — Gibt-es einen echten hematogenen Ikterus ? *Med. Klin.*, 1913, **9,** 1125.

201. Magath (T. B.) et Sheard (C.). — Spectrophotometric analysis of blood serum in normal and pathologic conditions. *Arch. of Int. Med.*, 1927, **39,** 214.

202. Malloy (H. T.) et Evelyn (K. A.). — The determination of

bilirubin with the photoelectric colorimeter. *Journ. of biol. Chem.*, 1937, **119**, 481.

203. Man (E. B.) et Gildea (E. F.). — The extraction and saponification of lipides from blood and blood serum. *Journ. of biol. Chem.*, 1937, **122**, 77.

204. Mancke (R.). — Studies on cholesterol metabolism. — II. The cholesterol content of the blood serum in affections of the liver. *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1931, **170**, 358.

205. Mann (F. C.), Bollmann (J. L.) et Magath (T. B.). — Formation of bile pigment after total remove of the liver. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1924, **69**, 393.

206. Mann (F. C.), Sheard (C.), Bollmann (J. L.) et Baldès (E. I.). — Studies on the physiology of the liver. — XIII. The liver as a site of bilirubin formation. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1926, **77**, 219.

207. Manta (I.) et Lupea (V.). — L'adsorption des acides biliaires par les albumines. *Bull. Acad. Méd. Roumanie*, 1939, **7**, 442.

208. Marche (J.) et Marnay (C.). — L'acide pyruvique sanguin chez les hépatiques avec ou sans ictère. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 785.

209. Marfori (L.). — The surface tension of the serum-bile salt complex. *Arch. sc. med.*, 1937, **63**, 161.

210. Martin (M.). — Recherches sur le fractionnement des protéides sériques. Thèse doct. univ. (Pharmacie), Bordeaux, 1944.

211. Mathivat (P.). — La fonction biliaire chez les ictériques. Thèse Médecine, Paris, 1939.

212. Mauriac (P.). — La cholestérine du sang et les liquides de l'organisme. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1912, **42**, 537.

213. Mazille (M.). — Séparation, par diazoélectrolyse, des globulines contenues dans la sérum-albumine. *C. R. Acad. Sc.*, 1946, **222**, 927.

214. Meldolesi (G.), Siedel (W.) et Möller (H.). — Über Myobilin. *Z. physiol. Chem.*, 1939, **259**, 137.

215. Metzger et Barthélémy (B.). — Du dosage de la Phosphatase sérique dans les affections hépatiques. *Soc. Méd. de Strasbourg et du Bas-Rhin*, 1936 (19 décembre) ; d'après Mathivat [211].

216. Meulengracht. — *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1920, **132**, 285.

217. Minkowski (O.). — Ueber eine eigentümliche hereditäre form von Splenomegalie mit chronischen Ikterus. *Verhandlungen des 18 Kongresses für innere Medizin*, Wiesbaden, 1900, 316.

218. Minkowski (O.) et Naunyn (B.). — Über den Ikterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben. Naunyn'Schmiedeberg. *Arch. f. exp. Path.*, 1886, **21**, 1 et 41.

219. Morgagni. — Recherches sur le siège et les causes des maladies. Epistolarum anatomicarum, *Epist. 37*, § 9.

220. Morhard (P. E.). — La vitamine K et ses applications thérapeutiques. *Presse médicale*, 1941, **49**, 816.

221. Morrison (L. M.) et Swalm (W. A.). — Etude de la fonction hépatique dans l'état de santé et de maladie. Observations sur une méthode simple et sûre de dosage des sels biliaires dans l'urine et dans la bile. *Journ. Lab. clin. Med.*, 1940, **25**, 739; d'après *Bull. anal. C. N. R. S.*, 1940, **3**, 526.

222. Naunyn (B.) et Minkowski (O.). — Beiträge zur Pathologie der Leber und des Icterus. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 1885, **19**, 39.

223. Navarini (E.). — Method of determination of biliary acids of the blood. Quantitative adaptation of the Pettenkoffer reaction. *Act. trab. V congr. nac. med.*, 1934, **7**, 415; *Annales Asoc. quim. argentina*, **24**, 188.

224. Newmann. — Beitrag zur Studium der Gallenniederschlags und Gallensteinbildung. *Beiträge zur path. Anat. u. z. allgem. Pathologie*, 1931, Bd. 86.

225. Oulmont et Boidin. — Ictère hémolytique acquis avec hypocholestérinémie. *Presse médicale*, 1912, **20**, 525.

226. Pavel (I.). — L'origine de la bilirubine directe. *Presse médicale*, 1943, **51**, 258.

227. Pavel (I.). — Les ictères. Moyens d'exploration, symptômes, physio-pathologie, thérapeutique. 1 vol., 2e éd., Bucarest, 1944, Richter édit.

228. Pedersen (K. O.) et Waldenström (I.). — Studien über Bilirubin in Blut und Galle mil Hilfe von Electrophorese und Ultracentrifugation. *Z. phys. Chem.*, 1932, **245**, 152.

229. Perez (J. J.). — Contribution à l'étude de la solubilité des protéides. Thèse doctorat ès Sciences, Paris, 1939.

230. Perlzweig et Barron. — Nouvelle méthode colorimétrique de dosage des acides biliaires dans le sang. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1926, **24**, 233; d'après *Chem. Abstr.*, 1927, **21**, 2284.

231. Pettenkoffer. — Notiz über eine neue Reaktion auf Galle und Zucker. *Ann. Chem. u. Pharm.*, 1844, **52**, 90.

232. Pettenkoffer. — *Cf.* Ville (J.) et Derrien (E.) : Réaction colorée des acides biliaires. Véritable mécanisme de la réaction de Pettenkoffer. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, **66**, 175.

233. Piettre (M.). — Biochimie des protéines. Des protéines humorales au protoplasma par la méthode à l'acétone aux basses températures. 1 vol., Baillière édit., Paris, 1937.

234. Polonovski (M.), Boulanger (P.), Cristol (P.), Florence (G.), Giberton (A.), Machebœuf (M.), Robert (H.), Roche (J.) et Sannie (C.). — Eléments de biochimie médicale. 1 vol., Masson édit., Paris, 1942.

235. Polonovski (M.), Fiessinger (N.) et Gajdos (A.). — Sur la bilirubinoglobine et la globine libre du plasma sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 714.

236. Polonovski (M.), Fiessinger (N.) et Gajdos (A.). — Etude biochimique des bilirubinémies et des bilirubinorachies. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1942, **24**, 221.

237. Polonovski (M.) et Gajdos (A.). — De l'hémoglobine à la bilirubine et à l'urobiline. *Exp. ann. Biochim. méd.*, 1945, **5**, 152.

238. Polonovski (M.) et Lespagnol (A.). — Chimie organique biologique (2e édition). 1 vol., Masson édit., Paris, 1942.

239. Poncet. — Ictère hématique traumatique. Thèse Médecine, Paris, 1874.

240. Przylecki (S. J.). — L'état des bicolloïdes dans la matière vivante. VIe Congrès de Chimie biologique, Lyon, 1937. Masson édit., Paris.

241. Reiss (Ch.). — Application de la réaction de Pettenkoffer au dosage des sels biliaires. *Arch. de physique biol.*, 1942, **16**, supplément p. 34.

241bis. Reynier (J. P. de). — Beitrag zur Bilirubinfrage. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1944, **74**, 931.

242. Rich (A. R.). — The formation of the bile pigment. *Physiol. Rev.*, 1925, **5**, 182.

242bis. Rivoire (R.). — Bilirubine directe et bilirubine indirecte. Quelques faits nouveaux. *Ann. Méd.*, 1946, **47**, 197.

243. Roche (J.). — Recherches sur les globines. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 110.

243bis. Rollet. — Blut und Bluthewegung in Hermann's. *Handb. d. Physiol.*, 1880, **4**, 90.

244. Rosenthal (S. M.). — The liberation of adsorbed substances from proteins. A function of the bile salts. *Journ. of pharmacol. and exp. therap.*, 1925, **25**, 449.

245. Rubinstein (D. L.) et Kusmina (J. L.). — Sur le mécanisme du « phénomène de du Noüy ». *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1939, **21**, 1308.

246. Saias (E.). — Sur quelques propriétés des films mixtes lipoprotéidiques formés à partir de la sérum-albumine. *C. R. Ac. Sc.*, 1942, **214**, 393.

247. Saunders (G.). — Traité de la structure, des fonctions et des maladies du foie, 1 vol., Paris, 1804, Goujon édit.

248. Schrameck (St.). — La maladie hémolytique. Thèse Médecine, Paris, 1936.

249. Scott (L. D.). — New diazomethods for the determination of bilirubin in blood and urine. *Brit. Journ. of exp. Path.*, 1931, **22**, 17.

250. Sepulveda (B.) et Osterberg (A. E.). — Technique modifiée de dosage de la bilirubine du sérum. *Arch. intern. Med.*, 1943, **72,** 372; d'après *B. S. C. F.*, 1946, D, 231.

251. Siedel (W.) et Meier (E.). — Synthese des Urobilins IX $\alpha$ sowie der isomeren Urobiline III $\alpha$ und XIII $\alpha$. *Z. physiol. Chem.*, 1936, **242,** 101.

252. Siedel (W.) et Möller (H.). — Über Mesobilifuscine ein neues physiologisches Abbauprodukt des Häms bzw. Hämatins. *Z. physiol. Chem.*, 1939, **259,** 113.

253. Simon (G.) et Dognon (A.). — Physique, 1 vol., 1163 p. Masson édit., Paris, 1941, p. 188.

254. Smyth (F. S.) et Whipple (G. H.). — Bile salt metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1924., **65,** 623.

255. Sperry (W. M.) et Stoyanoff (V. A.). — The influence of bile salts on the enzymatic synthesis and hydrolysis of cholesterol esters in blood serum. *Journ. of biol., Chem.*, 1937, **121,** 101.

256. Stadelmann. — Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart, 1897.

257. Stern. — *Arch. f. exp. Patholog. und Pharm.*, 1885, p. 39.

258. Stier (E.). — Zwischenprodukte der Umwandlung von Häminen in Gallen farbstoffen. *Z. physiol. Chem.*, 1942, **272,** 239.

259. Swedin (B.). — Cholesterol partition of the blood plasma in liver diagnostics. *Acta Med. Scand.*, 1946, **124,** 22.

260. Tayeau (F.). — Sur l'état du cholestérol dans le sérum sanguin. Destruction des cénapses cholestéroprotéidiques par les saponosides. *C. R. Ac. Sc.*, 1941, **212,** 575.

261. Tayeau (F.). — Nouvelles recherches sur la nature des liaisons unissant les lipides aux protéides dans le sérum sanguin. Action des saponosides et de l'éther sur le sérum. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1944, **26,** 287.

262. Tayeau (F.). — Recherches sur la nature, la stabilité et le rôle biologique des liaisons unissant les lipides et les protéides dans le sérum sanguin. Thèse doctorat ès Sciences, Bordeaux, 1939.

263. Tayeau (F.). — Recherches sur le vieillissement du sérum sanguin. Stabilité des lipides sériques en fonction de la conservation aseptique du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130,** 1029.

264. Tayeau (F.). — Nouvelles recherches sur le vieillissement du sérum sanguin. Stabilité des cénapses cholestéroprotéidiques en fonction de la conservation aseptique du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138,** 423.

265. Tayeau (F.). — Le vieillissement du sérum sanguin. Premier mémoire : modifications de son système lipidoprotéidique.

*Bull. des travaux de la Soc. de Pharm. de Bordeaux,* 1945, **83,** 62.

266. Tayeau (F.). — Le vieillissement du sérum sanguin. Deuxième mémoire : essai d'interprétation des modifications subies par le système lipidoprotéidique au cours de la conservation. *Bull. des travaux de la Soc. de Pharm. de Bordeaux,* 1945, **83,** 89.

267. Tayeau (F.). — Comparaison de l'action des divers savons sur le sérum sanguin en présence d'éther. *C. R. Soc. Biol.,* 1939, **130,** 1027.

268. Tayeau (F.). — Action des sels biliaires en présence d'éther sur le sérum sanguin. *Bull. Soc. Chim. biol.,* 1944, **26,** 295.

269. Tayeau (F.). — Sur la nature des liaisons unissant les lipides et les protéides dans les cénapses acidoprécipitables du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.,* 1944, **138,** 700.

270. Tayeau (F.). — Protéides et lipides dans le sérum sanguin. Recherches expérimentales. Conclusions théoriques. Applications pratiques. Thèse Médecine, Bordeaux, 1944.

271. Tayeau (F.). — Destruction des cénapses cholestéroprotéidiques du sérum sanguin par les sels biliaires. *C. R. Soc. Biol.,* 1943, **137,** 239.

272. Tayeau (F.). — Le système lipidoprotéidique du sérum sanguin chez les malades atteints d'ictère par rétention. *C. R. Soc. Biol.,* 1943, **137,** 240.

273. Tayeau (F.) et Florentin (M.). — Recherches sur le fractionnement des protéides sériques à l'aide du sulfate d'ammonium. *Bull. Soc. Chim. biol.,* 1945, **27,** 314.

274. Tayeau (F.). et Martin (M.). — Sur la séparation des diverses fractions protéidiques du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.,* 1943, **137,** 503.

275. Tayeau (F.) et Martin (M.). — Sur la séparation des globulines et des albumines sériques par le sulfate d'ammonium. *C. R. Biol.,* 1944, **138,** 923.

276. Tayeau (F.) et Neuzil (E.). — Action du salicylate de sodium sur le sérum sanguin « in vitro » et « in vivo ». *C. R. Soc. Biol.,* 1946, sous presse.

277. Tayeau (F.) et Rolland (R.). — La fixation des sels biliaires par les protéides sériques. *C. R. Soc. Biol.,* 1946, **140,** 511.

278. Tayeau (F.) et Rolland (R.). — Le pouvoir adsorbant des protéides vis-à-vis des sels biliaires. Communication au VII[e] Congrès de Chimie biologique (Liège, 1946), sous presse. *Bull. Soc. Chim. biol.,* 1947, sous presse.

279. Thiodet (J.) et Ribère (M.). — Nécessité d'une « normalisation » des définitions et des méthodes pour le dosage des protéines du sérum sanguin. *Bull. Soc. Chim. biol.,* 1938, **20,** 495.

280. Tiselius (A.). — Electrophoresis of serum globulin. — II. Electrophoretic analysis of normal and immune serum. *Biochem. Journ.*, 1937, **31**, 1464.

281. Umber et Heine. — Experimentelle Studien über die Cholangifrage. *Arch. f. exp. Pathol.*, 1924, **102**, 329.

282. Valette (G.). — L'action antihémolytique du sérum sanguin vis-à-vis des savons, des sels biliaires et de la saponine. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1944, **26**, 478.

283. Van Swieten. — Commentarii in Boerhaavii Aphorism, 1769.

284. Vaquez (H.) et Aubertin (C.). — Sur l'anatomie pathologique de l'ictère hémolytique. *Arch. des mal. du cœur*, 1908, **1**, 609.

285. Varela Fuentes (B.), Apolo (E.) et Esculies (J.). — Bile salts, bilirubin and cholesterol values in the blood in dogs following experimental obstructive icterus. *Zeitschr. ges. exptl. Med.*, 1930, **73**, 412; d'après *Chem. Abstr.*, 1931, 25, 4311.

286. Varela Fuentes (B.) et Esculies (J.). — Nouvelle méthode pour la séparation et le dosage des deux bilirubines (directe et indirecte) du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, 884.

287. Varela Fuentes (B.) et Recarte (P.). — Nouvelle technique simplifiée pour le dosage séparé des deux bilirubines, directe et indirecte, des sérums ictériques. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, 1193.

288. Varela Fuentes (B.), Rubino (P.) et Apolo (E.). — The bile salts, bilirubin and cholesterol in blood during jaundice. *Semana med (Buenos-Aires)*, 1931, **1**, 855; d'après *Chem. Abstr.*, 1931, **25**, 3063.

289. Verzar (F.) et Kuthy (A.). — Die Verbindung der gepaarten Gallensäuren mit Fettsäuren u. ihre Bedeutung für die Fettresorption. *Biochem. Zeitschr.*, 1929, **210**, 280.

290. Vilardell. — L'épreuve d'Eilbott et von Bergmann dans l'exploration fonctionnelle du foie. *Revue méd.-chir. des mal. du foie*, 1931, **6**; d'après Chabrol [50].

291. Virchow (R.). — Die pathologische Pigmente. *Virchow's Arch.*, 1847, **1**, 379.

292. Vulpian. — Leçon sur la bile et l'ictère. Cours de la Faculté de Médecine de Paris, 1874.

293. Walker (E.). — Alleged presence of bile salts in normal blood. *Biochem. Journ.*, 1930, **24**, 1489.

294. Walter (H.). — L'indice biliaire plasmatique. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **94**, 660.

295. Warburg (O.) et Negelein (E.). — Grünes Hämin aus Bluthämin. *Ber. d. deutsch. Chem. Ges.*, 1930, **63**, 1816.

296. Watson (C. J.). — Über Stercobilin und Porphyrine aus Kot. *Z. physiol. Chem.*, 1932, **204**, 57.
297. Watson (C. J.). — Über Stercobilin Kopromesobiliviolin und Kopronigrin. *Z. physiol. Chem.*, 1932, **208**, 101.
298. Watson (C. J.). — The origin of natural cristallin urobilin (stercobilin). *Journ. biol. Chem.*, 1936, **114**, 47.
299. Wertheimer (E.). — Sur la circulation entéro-hépatique des acides biliaires. *C. R. Ac. Sc.*, 1922, **174**, 564.
300. Wertheimer et Lepage. — Sur les voies d'absorption des pigments dans le foie. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1897; d'après Gauvenet [116 *bis*].
301. Whipple et Hooper. — Bile pigment metabolism. *Am. Journ. of Physiol.*, 1917, **43**, 290.
302. Widal (F.) et Abrami (P.). — Les Ictères. Nouveau Traité de médecine, Masson édit., Paris, 1928.
303. Widal (F.), Abrami (P.) et Brulé (M.). — Différenciation de plusieurs types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées. *Presse médicale*, 1907, **15**, 641.
304. Widal (F.), Abrami (P.) et Brulé (M.). — Les ictères d'origine hémolytique. *Arch. des mal. du cœur*, 1908, **1**, 193.
305. Widal (F.), Weill (A.) et Laudat (M.). — Etude comparative du taux de la cholestérine libre et de ses éthers dans le sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, 882.
306. Wilkinson (S. A.). — Cholesterol metabolism in jaundice. *Am. Journ. digestive Diseases Nutrition*, 1936, **3**, 618.
307. Windauss. — *Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1910, **67**, 174.
308. Wunderly (C.). — Ueber Darstellung u. Eigenschaften von Proteinsolen mit gallensaüren Salzen. *Helv. Chim. Acta.*, 1942, **25**, 498.

# TABLE DES MATIÈRES


Pages

INTRODUCTION ..... 1

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — ETUDE HISTORIQUE ..... 5
Anciennes théories sur la pathogénie des ictères. Complexité du problème ..... 5

CHAPITRE II. — ETUDE CLINIQUE DES ICTÈRES ..... 11

I. — Ictères chroniques par rétention ..... 13
A. — Ictère lithiasique ..... 13
B. — Ictère néoplasique ..... 15

II. — Ictères toxi-infectieux ..... 18
A. — Les ictères infectieux bénins ..... 18
B. — Les ictères graves ..... 21
C. — La spirochétose ictéro-hémorragique ..... 24
D. — Ictères et cirrhose ..... 27
Les cirrhoses ictérigènes ..... 28
Les ictères des cirrhotiques ..... 30

III. — Ictères hémolytiques ..... 32
A. — L'ictère hémolytique congénital ..... 33
B. — L'ictère hémolytique acquis ..... 35
C. — La cholémie familiale ..... 36
D. — L'ictère du nouveau-né ..... 36

CHAPITRE III. — LE MÉTABOLISME DES PIGMENTS BILIAIRES ..... 39

CHAPITRE IV. — LE MÉTABOLISME DES SELS BILIAIRES ..... 54

CHAPITRE V. — LE SYSTÈME LIPIDO-PROTÉIDIQUE DU SÉRUM SANGUIN ..... 65

CHAPITRE VI. — LES ÉPREUVES FONCTIONNELLES EN PATHOLOGIE HÉPATHIQUE ..... 69

## DEUXIÈME PARTIE

### Techniques utilisées

Pages

I. — Phénomène de du Noüy ..... 81

II. — Dosages chimiques ..... 84

1° Obtention et dosage des globulines et des albumines du sérum sanguin ..... 84
2° Dosage des lipides ..... 85
3° Dosage du cholestérol ..... 85
4° Dosage du phosphore lipidique ..... 86
5° Dosage des pigments biliaires dans le sérum sanguin .. 86
6° Dosage des sels biliaires ..... 89

III. — Opérations diverses ..... 91

1° Délipidation des protéides sans dénaturation ..... 91
2° Dialyse ..... 92

## TROISIÈME PARTIE

### Recherches expérimentales

Chapitre premier. — Le pouvoir adsorbant des protéides vis-a-vis des sels biliaires ..... 93

A. — Pouvoir adsorbant de quelques sérums ..... 95
B. — Comparaison entre le pouvoir adsorbant d'un sérum : 1° non délipidé; 2° délipidé ..... 98

Chapitre II. — L'état des lipides et du cholestérol dans le sérum des malades atteints de cholémie saline ..... 109

I. — Observations cliniques et études biologiques ..... 109
II. — Considérations sur nos résultats ..... 127
III. — Conséquences d'ordre général ..... 128

Conclusions générales ..... 131

Bibliographie ..... 135

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, 3, place de la Victoire. — N° 31.2174